

明細書

キマーゼ阻害剤を有効成分として含有する薬剤

5 技術分野

本発明は、キマーゼ阻害剤を有効成分として含有する薬剤で、耐糖能異常改善剤又は耐糖能異常に起因する疾患の予防剤及び／若しくは治療剤に関する。

さらに具体的には耐糖能異常に起因する疾患が、糖尿病及び／又は糖尿病合併症であって、該糖尿病合併症が、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高

10 インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、又は肥満症である薬剤に関する。

背景技術

15 耐糖能異常は、糖負荷によるインスリン分泌応答の不全や骨格筋や脂肪組織においてインスリンの作用が減弱した状態を指す。耐糖能異常は、インスリン抵抗性によって引き起こされていることが多い。耐糖能異常は、糖尿病の発症に先立って認められる状態と捉えられており、様々な代謝性疾患（肥満、高血圧、高脂血症等）と複合的に関与する。これらの複合的な代謝異常は、死の四重奏（「ザ デッドリー クアルテット」。

20 アッパー・ボディー オベシティ、グルコース イントレランス、ハイパートリグリセリデミア、アンド ハイパーテンション（The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance,

hypertriglyceridemia, and hypertension

n.)」アーカイブス オブ インターナショナル メディシン (Archives

of International Medicine)、(アメリカ) 1989年、

149巻、7号、p 1514.)、インスリン抵抗性症候群 (「インシュリン レジス

5 タンス. ア マルチフェイスト シンドローム レスポンシブル フォー NIDDM、

オベシティ、ハイパーテンション、ディスリピデミア、アンド アセロスクレロティック

カルディオバスキュラー ディジージズ (insulin resistance.

A multifaceted syndrome responsible for

NIDDM, obesity, hypertension, dyslipide

10 mia, and atherosclerotic cardiovascular

disease.)」ダイアベテス ケア (Diabetes Care)、(アメリカ)

1991年、14巻、3号、p 173)、マルチプルリスクファクター症候群等と

も呼ばれている。糖耐糖能異常は、例えば、狭心症、心筋梗塞、又は脳梗塞等の冠動脈

疾患の頻度も増加させる。

15 耐糖能異常の状態が継続することにより糖尿病の新規発症が誘発され、糖尿病病態

の進展にも寄与することから、耐糖能異常を改善することは糖尿病の発症予防や進展阻

止ならびに合併症の発症予防に有効と考えられる。

糖尿病は、食前や食後の血糖値の上昇をきたす病気であり、膵臓からのインスリン

分泌が著しく低下する1型糖尿病と、食事摂取過多や運動不足等により、肝臓、骨格筋

20 及び脂肪組織等でのインスリン抵抗性と膵臓からのインスリン分泌不足となる2型糖尿

病が知られている。2型糖尿病の患者が糖尿病患者の大半を占める。

糖尿病は病態の進展に伴い、糖尿病合併症である、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、又は糖尿病性末梢神経障害等を誘発し、さらに腎不全、動脈硬化症、又は高血圧等多様で重篤な疾病を引き起こすことから、糖尿病の予防又は治療が糖尿病合併症の予防に重要である。

5 耐糖能異常及び／又は糖尿病の治療には、食事療法や運動療法に加え、血糖をコントロールする薬剤であるスルホニルウレア剤や、ビグアナイド剤、アルファーグリコシダーゼ阻害剤、ペルオキシソーム増殖関連レセプターガンマのアゴニスト等の他、種々の薬剤を使用した治療が広く行われているが、いずれの治療方法も効果、患者のコンプライアンス及び副作用等の点で、未だ満足できるものとは言い難い。事実、糖尿病患者数
10 ならびに潜在的な糖尿病患者は近年、増加傾向を示しており、現在も有効性が高く副作用の少ない治療薬が求められている。

キマーゼ (chymase) は、マストセル (mast cell) 頸粒中に存在する中性プロテアーゼの一つであり、マストセルが関与する様々な生体反応に深く関与している。例えばマストセルからの脱頸粒促進、インターロイキン-1- β (Interleukin-1 β 、IL-1 β) の活性化、マトリックスプロテアーゼ (matrix protease) の活性化、フィプロネクチンやIV型コラーゲンの分解、トランスフォーミングファクター- β (Transforming growth factor- β 、TGF- β) の遊離促進、サブスタンスP (substance P) やバソアクティブインテスティナルポリペプチド (Vasoactive intestinal polypeptide、VIP) の活性化、アンジオテンシン (Angiotensin、Ang) I から Ang II への変換作用、エンドセリン (Endothelin) 変換作用など多様な作用が報告されている。

しかしながら、キマーゼを含有するマスト細胞と糖代謝の関連については、現在までに報告が少なく未解明な点が多い。すい臓や腎臓にはマスト細胞はほとんど分布していないとの報告もあり（「マスト セル ディストリビューション イン ラツ」（M a s t C e l l d i s t r i b u t i o n i n r a t s ）」アルツナイミッテル 5 フォルシュン（A r z n e i m i t t e l f o r s c h u n g ）（ドイツ）1994 年 44巻、3号、p. 370）、さらに脾臓でのラングルハンス島 β 細胞とマスト細胞の関わりやインスリン分泌に対するキマーゼの関与については報告がない。

発明の開示

10 本発明の目的は、キマーゼ阻害剤を有効成分とする耐糖能異常改善剤あるいは糖尿病及び／又は糖尿病合併症等の耐糖能異常に起因する疾患の予防剤及び／又は治療剤を提供することである。

本発明者らは、キマーゼ阻害剤が糖耐能異常を改善することを見い出し、本発明に到達した。

15 すなわち本発明は、キマーゼ阻害剤を有効成分とする耐糖能異常改善剤あるいは耐糖能異常に起因する疾患の予防剤及び／又は治療剤である。

また本発明は、前記耐糖能異常に起因する疾患が、糖尿病及び／又は糖尿病合併症である予防剤及び／又は治療剤であって、前記糖尿病合併症が、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎不全、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、又は肥満症である予防剤及び／又は治療剤である。

図面の簡単な説明

図1は、糖負荷後のWild、TGM、TGM/ChIの血中グルコース濃度を表すグラフである。図2は、糖負荷後のWild、TGM、TGM/ChIの血中インスリノン濃度を表すグラフである。

5

発明を実施するための最良の形態

本発明の薬剤は、キマーゼ阻害剤を有効成分として用いる。

本発明の耐糖能異常に起因する疾患には、糖尿病及び／又は糖尿病合併症が含まれる。

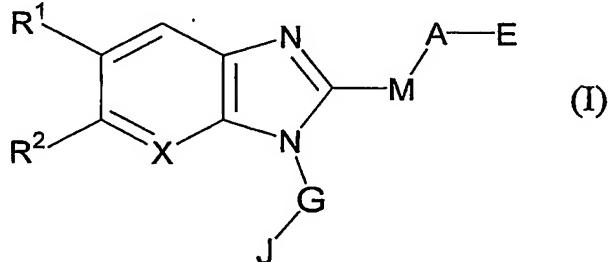
糖尿病合併症には、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高インス

10 リン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎不全、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、又は肥満症等が含まれる。

本発明で用いられるキマーゼ阻害剤としては、特に限定されないが、上述した国際公

開第01/53291号パンフレット、国際公開第01/53272号パンフレット、

15 国際公開第00/03997号パンフレットで開示されたベンズイミダゾール誘導体又はその医学上許容される塩等が挙げられる。特に、以下の化合物(I)等が好ましい。



[式(I)中、R¹およびR²は、同時にもしくはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～

4のアルコキシ基、またはR¹およびR²は一緒になって—O—CH₂—O—、—O—CH₂CH₂—O—、もしくは—CH₂CH₂CH₂—（この場合、その炭素原子は1つもしくは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。）を表す。；

Aは、置換もしくは無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルケン基またはアルケニレン基を表し、途中に—O—、—S—、—SO₂—、—NR³—（ここで、R³は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）を一つもしくは複数個含んでいてもよい。これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルケン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していくよい。ただし、式（I）中、Mが単結合でMに結合するAの炭素に水酸基とフェニル基が同時に置換する場合は除く。；

Eは、—COOR³、—SO₃R³、—CONHR³、—SO₂NHR³、テトラゾール—5—イル基、5—オキソ—1，2，4—オキサジアゾール—3—イル基、または5—オキソ—1，2，4—チアジアゾール—3—イル基（ここで、R³は上記と同様のものを表す。）を表す。；

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表し、途中に—O—、—S—、—SO₂—、—NR³—（ここで、R³は上記定義に同じである。これらの原子あるいは原子団が含まれる場合は、それらは直接ベンズイミダゾール環に結合することはない。）を一つもしくは複数個含んでいてもよい。かかるアルキレン基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、またはオキソ基である。；

Mは、単結合または—S (O)_m—を表し、mは0～2の整数である。；

Jは、置換もしくは無置換の（酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4～10のヘテロアリール基）を表す。ただし、イミダゾール環、および無置換のピリジン環は除く。かかるヘテロアリール基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、COOR³基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、環の任意の位置で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換してもよい。；

Xは、—CH=または窒素原子を表す。】

本発明の前記式（1）で表される化合物の置換基は、以下の通りである。

R¹およびR²は、同時にもしくはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、またはR¹およびR²は一緒になって—O—CH₂—O—、—O—CH₂CH₂—
5 O—もしくは—CH₂CH₂CH₂—を表す。この場合、その炭素は、1つもしくは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。

R¹およびR²の炭素数1～4のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、(n—, i—)プロピル基、(n—, i—, s—, t—)ブチル基を挙げることができる。好ましくはメチル基を挙げることができる。炭素数1～4のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、(n—, i—)プロピルオキシ基、(n—, i—, s—, t—)ブチルオキシ基を挙げることができる。

R¹およびR²の好ましい基としては、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基を挙げることができる。好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基であり、より好ましくは水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基であり、さらに水素原子、塩素原子、フッ素原子、トリフルオロメチル基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基がより好ましく、さらに水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基がより好ましく、特に水素原子、メチル基、メトキシ基が好ましい。

Aは、置換もしくは無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基またはアルケニレン基を表す。かかる無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしく

は分岐状のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、(n-, i-)プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基、(n-, i-, t-)ブチレン基、1, 1-ジメチルブチレン基、n-ペンチレン基、シクロヘキシレン基等を挙げることができる。

好ましくはエチレン基、n-プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基、(n-,

5 t-)ブチレン基が挙げられる。さらに好ましくは、n-プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基が挙げられる。特に好ましくは、n-プロピレン基を挙げができる。無置換の炭素数1～7の直鎖もしくは分岐状のアルケニレン基としては、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基等を挙げができる。

かかるアルキレン基またはアルケニレン基は、途中に-O-、-S-、-SO₂-、

10 -NR³-（ここで、R³は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が、直接Mに結合することはない。具体的には、エチレン基、n-プロピレン基、

(n-, t-)ブチレン基の間に挟まれた基があげられる。さらに具体的には-CH₂

OCH₂-、-CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂SCH₂-、-CH₂SC₂CH₂-、

15 -CH₂SO₂CH₂-、-CH₂SO₂CH₂CH₂-、-CH₂NR⁴CH₂-、-CH₂NR⁴CH₂CH₂-等が挙げられる。好ましくは-CH₂OCH₂-、-CH₂SC₂CH₂-、-CH₂SO₂CH₂-が挙げられる。

かかるアルキレン基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数

20 1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖も

しくは分岐状の炭素数1～6のアシリアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の位置で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換してもよい。ただし、式(1)中、Mが単結合でMに結合するAの炭素に水酸基とフェニル基が同時に置換する場合は除く。

かかるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。好ましくは、フッ素原子、塩素原子を挙げることができる。

直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、(n-, i-, s-, t-)ブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチル基を挙げることができる。

直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、(n-, i-)プロピルオキシ基、(n-, i-, s-, t-)ブチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。さらに好ましくはメトキシ基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、(n-, i-)プロピルチオ基、(n-, i-, s-, t-)ブチルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルチオ基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、(n-, i-)プロピルスルホニル基、(n-, i-, s-, t-)ブチルスルホニル基等が挙げられ、好ま

しくはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルスルホニル基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基としては、アセチル基、エチルカルボニル基、(n-, i-)プロピルカルボニル基、(n-, i-, s-, t-)カルボニル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基、エチルカルボニル基を挙げることができる。
さらに好ましくはアセチル基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基としては、具体的にはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、(n-, i-)プロピルカルボニルアミノ基、(n-, i-, s-, t-)カルボニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基を挙げることができる。さらに好ましくはアセチルアミノ基を挙げることができる。

トリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル基、トリプロモメチル基、トリクロロメチル基が挙げができる。好ましくはトリフルオロメチル基を挙げることができる。

なかでも、Aとして好ましくは、置換もしくは無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基〔途中に-O-、-S-、-SO₂-、-NR³-（ここで、NR³は前記定義に同じである。）を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接Mに結合することはない。〕が挙げられる。好ましくは-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂C(=O)CH₂-、-CH₂OOC
20 H₂-、-CH₂SCH₂-、-CH₂S(=O)CH₂-、-CH₂CF₂CH₂-、-CH₂SO₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂SO₂CH₂CH₂-、-CH₂C(=O)CH₂CH₂-、-CH₂C(=O)(CH₃)₂CH₂-

3) CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}$
 CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ が挙げられる。さらに好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}$
5 CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ を挙げることができる。特に好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を挙げることができる。

Eは、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、テトラゾール
-5-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、または5-
10 オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基を表す（ここで、 R^3 は水素原子ま
たは直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）。

かかる R^3 としては、水素原子、メチル基、エチル基、(n-、i-)プロピル基、
(n-、i-、s-、t-)ブチル基等が挙げられる。好ましくは、水素原子、メチル
基、エチル基が挙げられる。特に好ましくは水素原子が挙げられる。

なかでも、Eとして好ましくは、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$ 、テトラゾール-5-イ
15 ル基が挙げられる。さらに好ましくは $-\text{COOR}^3$ を挙げることができる。特に好まし
くは $-\text{COOH}$ を挙げることができる。

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表し、
途中に $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^3-$ を一つあるいは複数個含んでもよい。
ここで、 R^3 は上記定義に同じである。また、これらのヘテロ原子あるいは原子団が含
20 まれる場合は直接ベンズイミダゾール環には結合しない。かかるアルキレン基がもちら
る置換基はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数
1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する

2個がアセタール結合を形成している場合を含む。)、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基またはオキソ基である。具体的には、例えば $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 等が挙げられ、好ましいものとしては $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ を挙げることができる。さらに好ましくは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、を挙げることができ、特に $-\text{CH}_2-$ が好ましい。ただし、ここに挙げられている基は左側がベンズイミダゾールの1位（N原子）と結合しており、右側がJと結合している。

Mは単結合または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を表し、mは0～2の整数を表す。好ましくは $-\text{S}-$ または $-\text{SO}_2-$ を挙げができる。特に好ましくは $-\text{S}-$ を挙げができる。

Jは、置換もしくは無置換の（酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4～10のヘテロアリール基）を表す。ただし、イミダゾール環、および無置換のピリジン環は除く。また、化学的に合成可能なものに限られる。

無置換の（酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4～10のヘテロアリール基）としては、具体的にはフリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾフリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイソオキサゾリル基等を挙げることができる。好ましくは2環式のヘテロ芳香環、さらに好ましくはベンゾフリル基、ベ

シゾイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイソオキサゾリル基が挙げられ、特に好ましくはベンゾチエニル基またはインドリル基が挙げられ、さらに好ましくはベンゾチエニル基を挙げることがで
5 きる。

かかるヘテロアリール基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の
10 炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、環の任意の位置で一つあるいは複数個それぞれ独立に置換してもよい。

15 かかるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子、塩素原子を挙げることができる。

直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、(n-, i-, s-, t-)ブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基を挙げができる。さらに好ましくはメチル
20 基を挙げができる。

直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、(n-, i-)プロピルオキシ基、(n-, i-, s-, t-)ブ

チルオキシ基、メチレンジオキシ基等が挙げられ、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。さらに好ましくはメトキシ基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、(n-，i-)プロピルチオ基、(n-，i-，s-，t-)ブチルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基を挙げができる。さらに好ましくはメチルチオ基を挙げができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、(n-，i-)プロピルスルホニル基、(n-，i-，s-，t-)ブチルスルホニル基等が挙げられ、好ましくはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基を挙げができる。さらに好ましくはメチルスルホニル基を挙げができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基としては、アセチル基、エチルカルボニル基、(n-，i-)プロピルカルボニル基、(n-，i-，s-，t-)カルボニル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基、エチルカルボニル基を挙げができる。さらに好ましくはアセチル基を挙げができる。

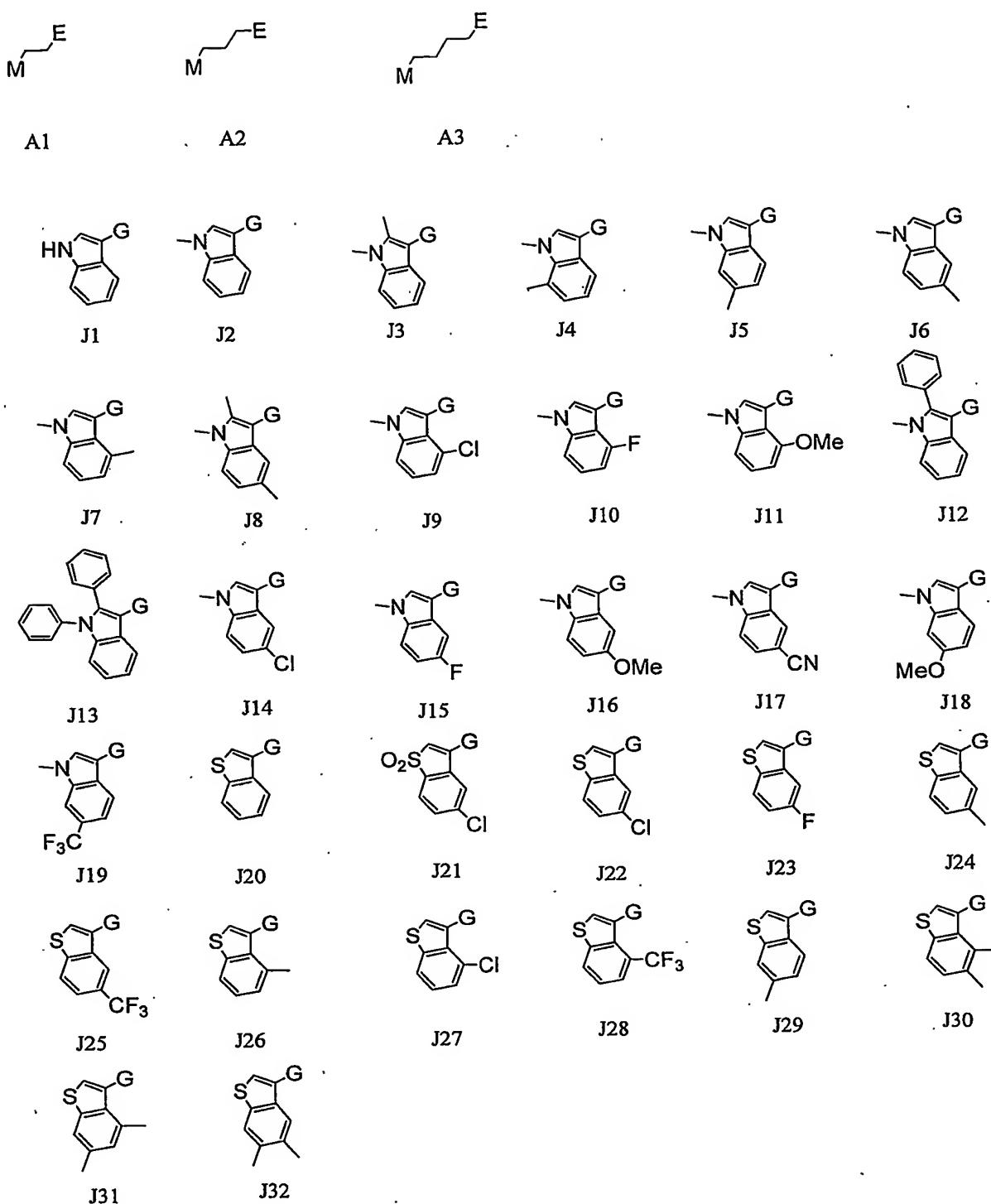
直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基としては、具体的にはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、(n-，i-)プロピルカルボニルアミノ基、(n-，i-，s-，t-)カルボニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基を挙げができる。さらに好ましくはアセチルアミノ基を挙げができる。

トリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル基、トリブロモメチル基、トリクロロメチル基を挙げができる。

Jの置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～4のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～4のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、トリハロメチル基が好ましく、より好ましくはF、C1、シアノ基、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基であり、
5さらにより好ましくは、メチル基である。

Xは、-CH=または窒素原子を表し、好ましくは-CH=を挙げることができる。前記式(1)で表される化合物として好ましいものは、好ましいものとして前記したそれぞれの基を組み合わせて構成される各種化合物群である。限定する意図ではないが、なかでも次表に記載されたものが好ましい。この中で特に好ましいものとしては、化合物番号34、38、39、41、42、52、54、56、58、59、63、135、
10 137、148、152、154、244、340、436、514、519、521、532、534、536、538、615、628、1112、1114の化合物である。

なお、次表中のA1～A3およびJ1～J32は次式で表される基である。式中、E、
15 G、M、m、およびXは前記定義に同じであるが、ここでは特にEがCOOH、GがCH₂、MがS（mは0）または単結合（表中ではーと表記）、Xが-CH=であるものに代表させて記載してあるが、それらに限定する趣旨ではない。



化合物 No.	R1	R2	A	J	M
1	H	H	A1	J1	S
2	H	H	A1	J2	S
3	H	H	A1	J3	S
4	H	H	A1	J4	S
5	H	H	A1	J5	S
6	H	H	A1	J6	S
7	H	H	A1	J7	S
8	H	H	A1	J8	S
9	H	H	A1	J9	S
10	H	H	A1	J10	S
11	H	H	A1	J11	S
12	H	H	A1	J12	S
13	H	H	A1	J13	S
14	H	H	A1	J14	S
15	H	H	A1	J15	S
16	H	H	A1	J16	S
17	H	H	A1	J17	S
18	H	H	A1	J18	S
19	H	H	A1	J19	S
20	H	H	A1	J20	S
21	H	H	A1	J21	S
22	H	H	A1	J22	S
23	H	H	A1	J23	S
24	H	H	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
25	H	H	A1	J25	S
26	H	H	A1	J26	S
27	H	H	A1	J27	S
28	H	H	A1	J28	S
29	H	H	A1	J29	S
30	H	H	A1	J30	S
31	H	H	A1	J31	S
32	H	H	A1	J32	S
33	H	H	A2	J1	S
34	H	H	A2	J2	S
35	H	H	A2	J3	S
36	H	H	A2	J4	S
37	H	H	A2	J5	S
38	H	H	A2	J6	S
39	H	H	A2	J7	S
40	H	H	A2	J8	S
41	H	H	A2	J9	S
42	H	H	A2	J10	S
43	H	H	A2	J11	S
44	H	H	A2	J12	S
45	H	H	A2	J13	S
46	H	H	A2	J14	S
47	H	H	A2	J15	S
48	H	H	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
49	H	H	A2	J17	S
50	H	H	A2	J18	S
51	H	H	A2	J19	S
52	H	H	A2	J20	S
53	H	H	A2	J21	S
54	H	H	A2	J22	S
55	H	H	A2	J23	S
56	H	H	A2	J24	S
57	H	H	A2	J25	S
58	H	H	A2	J26	S
59	H	H	A2	J27	S
60	H	H	A2	J28	S
61	H	H	A2	J29	S
62	H	H	A2	J30	S
63	H	H	A2	J31	S
64	H	H	A2	J32	S
65	H	H	A3	J1	S
66	H	H	A3	J2	S
67	H	H	A3	J3	S
68	H	H	A3	J4	S
69	H	H	A3	J5	S
70	H	H	A3	J6	S
71	H	H	A3	J7	S
72	H	H	A3	J8	S

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
73	H	H	A3	J9	S
74	H	H	A3	J10	S
75	H	H	A3	J11	S
76	H	H	A3	J12	S
77	H	H	A3	J13	S
78	H	H	A3	J14	S
79	H	H	A3	J15	S
80	H	H	A3	J16	S
81	H	H	A3	J17	S
82	H	H	A3	J18	S
83	H	H	A3	J19	S
84	H	H	A3	J20	S
85	H	H	A3	J21	S
86	H	H	A3	J22	S
87	H	H	A3	J23	S
88	H	H	A3	J24	S
89	H	H	A3	J25	S
90	H	H	A3	J26	S
91	H	H	A3	J27	S
92	H	H	A3	J28	S
93	H	H	A3	J29	S
94	H	H	A3	J30	S
95	H	H	A3	J31	S
96	H	H	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
97	MeO	H	A1	J1	S
98	MeO	H	A1	J2	S
99	MeO	H	A1	J3	S
100	MeO	H	A1	J4	S
101	MeO	H	A1	J5	S
102	MeO	H	A1	J6	S
103	MeO	H	A1	J7	S
104	MeO	H	A1	J8	S
105	MeO	H	A1	J9	S
106	MeO	H	A1	J10	S
107	MeO	H	A1	J11	S
108	MeO	H	A1	J12	S
109	MeO	H	A1	J13	S
110	MeO	H	A1	J14	S
111	MeO	H	A1	J15	S
112	MeO	H	A1	J16	S
113	MeO	H	A1	J17	S
114	MeO	H	A1	J18	S
115	MeO	H	A1	J19	S
116	MeO	H	A1	J20	S
117	MeO	H	A1	J21	S
118	MeO	H	A1	J22	S
119	MeO	H	A1	J23	S
120	MeO	H	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
121	MeO	H	A1	J25	S
122	MeO	H	A1	J26	S
123	MeO	H	A1	J27	S
124	MeO	H	A1	J28	S
125	MeO	H	A1	J29	S
126	MeO	H	A1	J30	S
127	MeO	H	A1	J31	S
128	MeO	H	A1	J32	S
129	MeO	H	A2	J1	S
130	MeO	H	A2	J2	S
131	MeO	H	A2	J3	S
132	MeO	H	A2	J4	S
133	MeO	H	A2	J5	S
134	MeO	H	A2	J6	S
135	MeO	H	A2	J7	S
136	MeO	H	A2	J8	S
137	MeO	H	A2	J9	S
138	MeO	H	A2	J10	S
139	MeO	H	A2	J11	S
140	MeO	H	A2	J12	S
141	MeO	H	A2	J13	S
142	MeO	H	A2	J14	S
143	MeO	H	A2	J15	S
144	MeO	H	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
145	MeO	H	A2	J17	S
146	MeO	H	A2	J18	S
147	MeO	H	A2	J19	S
148	MeO	H	A2	J20	S
149	MeO	H	A2	J21	S
150	MeO	H	A2	J22	S
151	MeO	H	A2	J23	S
152	MeO	H	A2	J24	S
153	MeO	H	A2	J25	S
154	MeO	H	A2	J26	S
155	MeO	H	A2	J27	S
156	MeO	H	A2	J28	S
157	MeO	H	A2	J29	S
158	MeO	H	A2	J30	S
159	MeO	H	A2	J31	S
160	MeO	H	A2	J32	S
161	MeO	H	A3	J1	S
162	MeO	H	A3	J2	S
163	MeO	H	A3	J3	S
164	MeO	H	A3	J4	S
165	MeO	H	A3	J5	S
166	MeO	H	A3	J6	S
167	MeO	H	A3	J7	S
168	MeO	H	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
169	MeO	H	A3	J9	S
170	MeO	H	A3	J10	S
171	MeO	H	A3	J11	S
172	MeO	H	A3	J12	S
173	MeO	H	A3	J13	S
174	MeO	H	A3	J14	S
175	MeO	H	A3	J15	S
176	MeO	H	A3	J16	S
177	MeO	H	A3	J17	S
178	MeO	H	A3	J18	S
179	MeO	H	A3	J19	S
180	MeO	H	A3	J20	S
181	MeO	H	A3	J21	S
182	MeO	H	A3	J22	S
183	MeO	H	A3	J23	S
184	MeO	H	A3	J24	S
185	MeO	H	A3	J25	S
186	MeO	H	A3	J26	S
187	MeO	H	A3	J27	S
188	MeO	H	A3	J28	S
189	MeO	H	A3	J29	S
190	MeO	H	A3	J30	S
191	MeO	H	A3	J31	S
192	MeO	H	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
193	CN	H	A1	J1	S
194	CN	H	A1	J2	S
195	CN	H	A1	J3	S
196	CN	H	A1	J4	S
197	CN	H	A1	J5	S
198	CN	H	A1	J6	S
199	CN	H	A1	J7	S
200	CN	H	A1	J8	S
201	CN	H	A1	J9	S
202	CN	H	A1	J10	S
203	CN	H	A1	J11	S
204	CN	H	A1	J12	S
205	CN	H	A1	J13	S
206	CN	H	A1	J14	S
207	CN	H	A1	J15	S
208	CN	H	A1	J16	S
209	CN	H	A1	J17	S
210	CN	H	A1	J18	S
211	CN	H	A1	J19	S
212	CN	H	A1	J20	S
213	CN	H	A1	J21	S
214	CN	H	A1	J22	S
215	CN	H	A1	J23	S
216	CN	H	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
217	CN	H	A1	J25	S
218	CN	H	A1	J26	S
219	CN	H	A1	J27	S
220	CN	H	A1	J28	S
221	CN	H	A1	J29	S
222	CN	H	A1	J30	S
223	CN	H	A1	J31	S
224	CN	H	A1	J32	S
225	CN	H	A2	J1	S
226	CN	H	A2	J2	S
227	CN	H	A2	J3	S
228	CN	H	A2	J4	S
229	CN	H	A2	J5	S
230	CN	H	A2	J6	S
231	CN	H	A2	J7	S
232	CN	H	A2	J8	S
233	CN	H	A2	J9	S
234	CN	H	A2	J10	S
235	CN	H	A2	J11	S
236	CN	H	A2	J12	S
237	CN	H	A2	J13	S
238	CN	H	A2	J14	S
239	CN	H	A2	J15	S
240	CN	H	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
241	CN	H	A2	J17	S
242	CN	H	A2	J18	S
243	CN	H	A2	J19	S
244	CN	H	A2	J20	S
245	CN	H	A2	J21	S
246	CN	H	A2	J22	S
247	CN	H	A2	J23	S
248	CN	H	A2	J24	S
249	CN	H	A2	J25	S
250	CN	H	A2	J26	S
251	CN	H	A2	J27	S
252	CN	H	A2	J28	S
253	CN	H	A2	J29	S
254	CN	H	A2	J30	S
255	CN	H	A2	J31	S
256	CN	H	A2	J32	S
257	CN	H	A3	J1	S
258	CN	H	A3	J2	S
259	CN	H	A3	J3	S
260	CN	H	A3	J4	S
261	CN	H	A3	J5	S
262	CN	H	A3	J6	S
263	CN	H	A3	J7	S
264	CN	H	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
265	CN	H	A3	J9	S
266	CN	H	A3	J10	S
267	CN	H	A3	J11	S
268	CN	H	A3	J12	S
269	CN	H	A3	J13	S
270	CN	H	A3	J14	S
271	CN	H	A3	J15	S
272	CN	H	A3	J16	S
273	CN	H	A3	J17	S
274	CN	H	A3	J18	S
275	CN	H	A3	J19	S
276	CN	H	A3	J20	S
277	CN	H	A3	J21	S
278	CN	H	A3	J22	S
279	CN	H	A3	J23	S
280	CN	H	A3	J24	S
281	CN	H	A3	J25	S
282	CN	H	A3	J26	S
283	CN	H	A3	J27	S
284	CN	H	A3	J28	S
285	CN	H	A3	J29	S
286	CN	H	A3	J30	S
287	CN	H	A3	J31	S
288	CN	H	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
289	Me	H	A1	J1	S
290	Me	H	A1	J2	S
291	Me	H	A1	J3	S
292	Me	H	A1	J4	S
293	Me	H	A1	J5	S
294	Me	H	A1	J6	S
295	Me	H	A1	J7	S
296	Me	H	A1	J8	S
297	Me	H	A1	J9	S
298	Me	H	A1	J10	S
299	Me	H	A1	J11	S
300	Me	H	A1	J12	S
301	Me	H	A1	J13	S
302	Me	H	A1	J14	S
303	Me	H	A1	J15	S
304	Me	H	A1	J16	S
305	Me	H	A1	J17	S
306	Me	H	A1	J18	S
307	Me	H	A1	J19	S
308	Me	H	A1	J20	S
309	Me	H	A1	J21	S
310	Me	H	A1	J22	S
311	Me	H	A1	J23	S
312	Me	H	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
313	Me	H	A1	J25	S
314	Me	H	A1	J26	S
315	Me	H	A1	J27	S
316	Me	H	A1	J28	S
317	Me	H	A1	J29	S
318	Me	H	A1	J30	S
319	Me	H	A1	J31	S
320	Me	H	A1	J32	S
321	Me	H	A2	J1	S
322	Me	H	A2	J2	S
323	Me	H	A2	J3	S
324	Me	H	A2	J4	S
325	Me	H	A2	J5	S
326	Me	H	A2	J6	S
327	Me	H	A2	J7	S
328	Me	H	A2	J8	S
329	Me	H	A2	J9	S
330	Me	H	A2	J10	S
331	Me	H	A2	J11	S
332	Me	H	A2	J12	S
333	Me	H	A2	J13	S
334	Me	H	A2	J14	S
335	Me	H	A2	J15	S
336	Me	H	A2	J16	S

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
337	Me	H	A2	J17	S
338	Me	H	A2	J18	S
339	Me	H	A2	J19	S
340	Me	H	A2	J20	S
341	Me	H	A2	J21	S
342	Me	H	A2	J22	S
343	Me	H	A2	J23	S
344	Me	H	A2	J24	S
345	Me	H	A2	J25	S
346	Me	H	A2	J26	S
347	Me	H	A2	J27	S
348	Me	H	A2	J28	S
349	Me	H	A2	J29	S
350	Me	H	A2	J30	S
351	Me	H	A2	J31	S
352	Me	H	A2	J32	S
353	Me	H	A3	J1	S
354	Me	H	A3	J2	S
355	Me	H	A3	J3	S
356	Me	H	A3	J4	S
357	Me	H	A3	J5	S
358	Me	H	A3	J6	S
359	Me	H	A3	J7	S
360	Me	H	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
361	Me	H	A3	J9	S
362	Me	H	A3	J10	S
363	Me	H	A3	J11	S
364	Me	H	A3	J12	S
365	Me	H	A3	J13	S
366	Me	H	A3	J14	S
367	Me	H	A3	J15	S
368	Me	H	A3	J16	S
369	Me	H	A3	J17	S
370	Me	H	A3	J18	S
371	Me	H	A3	J19	S
372	Me	H	A3	J20	S
373	Me	H	A3	J21	S
374	Me	H	A3	J22	S
375	Me	H	A3	J23	S
376	Me	H	A3	J24	S
377	Me	H	A3	J25	S
378	Me	H	A3	J26	S
379	Me	H	A3	J27	S
380	Me	H	A3	J28	S
381	Me	H	A3	J29	S
382	Me	H	A3	J30	S
383	Me	H	A3	J31	S
384	Me	H	A3	J32	S

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
385	H	Me	A1	J1	S
386	H	Me	A1	J2	S
387	H	Me	A1	J3	S
388	H	Me	A1	J4	S
389	H	Me	A1	J5	S
390	H	Me	A1	J6	S
391	H	Me	A1	J7	S
392	H	Me	A1	J8	S
393	H	Me	A1	J9	S
394	H	Me	A1	J10	S
395	H	Me	A1	J11	S
396	H	Me	A1	J12	S
397	H	Me	A1	J13	S
398	H	Me	A1	J14	S
399	H	Me	A1	J15	S
400	H	Me	A1	J16	S
401	H	Me	A1	J17	S
402	H	Me	A1	J18	S
403	H	Me	A1	J19	S
404	H	Me	A1	J20	S
405	H	Me	A1	J21	S
406	H	Me	A1	J22	S
407	H	Me	A1	J23	S
408	H	Me	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
409	H	Me	A1	J25	S
410	H	Me	A1	J26	S
411	H	Me	A1	J27	S
412	H	Me	A1	J28	S
413	H	Me	A1	J29	S
414	H	Me	A1	J30	S
415	H	Me	A1	J31	S
416	H	Me	A1	J32	S
417	H	Me	A2	J1	S
418	H	Me	A2	J2	S
419	H	Me	A2	J3	S
420	H	Me	A2	J4	S
421	H	Me	A2	J5	S
422	H	Me	A2	J6	S
423	H	Me	A2	J7	S
424	H	Me	A2	J8	S
425	H	Me	A2	J9	S
426	H	Me	A2	J10	S
427	H	Me	A2	J11	S
428	H	Me	A2	J12	S
429	H	Me	A2	J13	S
430	H	Me	A2	J14	S
431	H	Me	A2	J15	S
432	H	Me	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
433	H	Me	A2	J17	S
434	H	Me	A2	J18	S
435	H	Me	A2	J19	S
436	H	Me	A2	J20	S
437	H	Me	A2	J21	S
438	H	Me	A2	J22	S
439	H	Me	A2	J23	S
440	H	Me	A2	J24	S
441	H	Me	A2	J25	S
442	H	Me	A2	J26	S
443	H	Me	A2	J27	S
444	H	Me	A2	J28	S
445	H	Me	A2	J29	S
446	H	Me	A2	J30	S
447	H	Me	A2	J31	S
448	H	Me	A2	J32	S
449	H	Me	A3	J1	S
450	H	Me	A3	J2	S
451	H	Me	A3	J3	S
452	H	Me	A3	J4	S
453	H	Me	A3	J5	S
454	H	Me	A3	J6	S
455	H	Me	A3	J7	S
456	H	Me	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
457	H	Me	A3	J9	S
458	H	Me	A3	J10	S
459	H	Me	A3	J11	S
460	H	Me	A3	J12	S
461	H	Me	A3	J13	S
462	H	Me	A3	J14	S
463	H	Me	A3	J15	S
464	H	Me	A3	J16	S
465	H	Me	A3	J17	S
466	H	Me	A3	J18	S
467	H	Me	A3	J19	S
468	H	Me	A3	J20	S
469	H	Me	A3	J21	S
470	H	Me	A3	J22	S
471	H	Me	A3	J23	S
472	H	Me	A3	J24	S
473	H	Me	A3	J25	S
474	H	Me	A3	J26	S
475	H	Me	A3	J27	S
476	H	Me	A3	J28	S
477	H	Me	A3	J29	S
478	H	Me	A3	J30	S
479	H	Me	A3	J31	S
480	H	Me	A3	J32	S

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
481	Me	Me	A1	J1	S
482	Me	Me	A1	J2	S
483	Me	Me	A1	J3	S
484	Me	Me	A1	J4	S
485	Me	Me	A1	J5	S
486	Me	Me	A1	J6	S
487	Me	Me	A1	J7	S
488	Me	Me	A1	J8	S
489	Me	Me	A1	J9	S
490	Me	Me	A1	J10	S
491	Me	Me	A1	J11	S
492	Me	Me	A1	J12	S
493	Me	Me	A1	J13	S
494	Me	Me	A1	J14	S
495	Me	Me	A1	J15	S
496	Me	Me	A1	J16	S
497	Me	Me	A1	J17	S
498	Me	Me	A1	J18	S
499	Me	Me	A1	J19	S
500	Me	Me	A1	J20	S
501	Me	Me	A1	J21	S
502	Me	Me	A1	J22	S
503	Me	Me	A1	J23	S
504	Me	Me	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
505	Me	Me	A1	J25	S
506	Me	Me	A1	J26	S
507	Me	Me	A1	J27	S
508	Me	Me	A1	J28	S
509	Me	Me	A1	J29	S
510	Me	Me	A1	J30	S
511	Me	Me	A1	J31	S
512	Me	Me	A1	J32	S
513	Me	Me	A2	J1	S
514	Me	Me	A2	J2	S
515	Me	Me	A2	J3	S
516	Me	Me	A2	J4	S
517	Me	Me	A2	J5	S
518	Me	Me	A2	J6	S
519	Me	Me	A2	J7	S
520	Me	Me	A2	J8	S
521	Me	Me	A2	J9	S
522	Me	Me	A2	J10	S
523	Me	Me	A2	J11	S
524	Me	Me	A2	J12	S
525	Me	Me	A2	J13	S
526	Me	Me	A2	J14	S
527	Me	Me	A2	J15	S
528	Me	Me	A2	J16	S

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
529	Me	Me	A2	J17	S
530	Me	Me	A2	J18	S
531	Me	Me	A2	J19	S
532	Me	Me	A2	J20	S
533	Me	Me	A2	J21	S
534	Me	Me	A2	J22	S
535	Me	Me	A2	J23	S
536	Me	Me	A2	J24	S
537	Me	Me	A2	J25	S
538	Me	Me	A2	J26	S
539	Me	Me	A2	J27	S
540	Me	Me	A2	J28	S
541	Me	Me	A2	J29	S
542	Me	Me	A2	J30	S
543	Me	Me	A2	J31	S
544	Me	Me	A2	J32	S
545	Me	Me	A3	J1	S
546	Me	Me	A3	J2	S
547	Me	Me	A3	J3	S
548	Me	Me	A3	J4	S
549	Me	Me	A3	J5	S
550	Me	Me	A3	J6	S
551	Me	Me	A3	J7	S
552	Me	Me	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
553	Me	Me	A3	J9	S
554	Me	Me	A3	J10	S
555	Me	Me	A3	J11	S
556	Me	Me	A3	J12	S
557	Me	Me	A3	J13	S
558	Me	Me	A3	J14	S
559	Me	Me	A3	J15	S
560	Me	Me	A3	J16	S
561	Me	Me	A3	J17	S
562	Me	Me	A3	J18	S
563	Me	Me	A3	J19	S
564	Me	Me	A3	J20	S
565	Me	Me	A3	J21	S
566	Me	Me	A3	J22	S
567	Me	Me	A3	J23	S
568	Me	Me	A3	J24	S
569	Me	Me	A3	J25	S
570	Me	Me	A3	J26	S
571	Me	Me	A3	J27	S
572	Me	Me	A3	J28	S
573	Me	Me	A3	J29	S
574	Me	Me	A3	J30	S
575	Me	Me	A3	J31	S
576	Me	Me	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
577	C1	C1	A1	J1	S
578	C1	C1	A1	J2	S
579	C1	C1	A1	J3	S
580	C1	C1	A1	J4	S
581	C1	C1	A1	J5	S
582	C1	C1	A1	J6	S
583	C1	C1	A1	J7	S
584	C1	C1	A1	J8	S
585	C1	C1	A1	J9	S
586	C1	C1	A1	J10	S
587	C1	C1	A1	J11	S
588	C1	C1	A1	J12	S
589	C1	C1	A1	J13	S
590	C1	C1	A1	J14	S
591	C1	C1	A1	J15	S
592	C1	C1	A1	J16	S
593	C1	C1	A1	J17	S
594	C1	C1	A1	J18	S
595	C1	C1	A1	J19	S
596	C1	C1	A1	J20	S
597	C1	C1	A1	J21	S
598	C1	C1	A1	J22	S
599	C1	C1	A1	J23	S
600	C1	C1	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
601	C1	C1	A1	J25	S
602	C1	C1	A1	J26	S
603	C1	C1	A1	J27	S
604	C1	C1	A1	J28	S
605	C1	C1	A1	J29	S
606	C1	C1	A1	J30	S
607	C1	C1	A1	J31	S
608	C1	C1	A1	J32	S
609	C1	C1	A2	J1	S
610	C1	C1	A2	J2	S
611	C1	C1	A2	J3	S
612	C1	C1	A2	J4	S
613	C1	C1	A2	J5	S
614	C1	C1	A2	J6	S
615	C1	C1	A2	J7	S
616	C1	C1	A2	J8	S
617	C1	C1	A2	J9	S
618	C1	C1	A2	J10	S
619	C1	C1	A2	J11	S
620	C1	C1	A2	J12	S
621	C1	C1	A2	J13	S
622	C1	C1	A2	J14	S
623	C1	C1	A2	J15	S
624	C1	C1	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
625	C1	C1	A2	J17	S
626	C1	C1	A2	J18	S
627	C1	C1	A2	J19	S
628	C1	C1	A2	J20	S
629	C1	C1	A2	J21	S
630	C1	C1	A2	J22	S
631	C1	C1	A2	J23	S
632	C1	C1	A2	J24	S
633	C1	C1	A2	J25	S
634	C1	C1	A2	J26	S
635	C1	C1	A2	J27	S
636	C1	C1	A2	J28	S
637	C1	C1	A2	J29	S
638	C1	C1	A2	J30	S
639	C1	C1	A2	J31	S
640	C1	C1	A2	J32	S
641	C1	C1	A3	J1	S
642	C1	C1	A3	J2	S
643	C1	C1	A3	J3	S
644	C1	C1	A3	J4	S
645	C1	C1	A3	J5	S
646	C1	C1	A3	J6	S
647	C1	C1	A3	J7	S
648	C1	C1	A3	J8	S

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
649	C1	C1	A3	J9	S
650	C1	C1	A3	J10	S
651	C1	C1	A3	J11	S
652	C1	C1	A3	J12	S
653	C1	C1	A3	J13	S
654	C1	C1	A3	J14	S
655	C1	C1	A3	J15	S
656	C1	C1	A3	J16	S
657	C1	C1	A3	J17	S
658	C1	C1	A3	J18	S
659	C1	C1	A3	J19	S
660	C1	C1	A3	J20	S
661	C1	C1	A3	J21	S
662	C1	C1	A3	J22	S
663	C1	C1	A3	J23	S
664	C1	C1	A3	J24	S
665	C1	C1	A3	J25	S
666	C1	C1	A3	J26	S
667	C1	C1	A3	J27	S
668	C1	C1	A3	J28	S
669	C1	C1	A3	J29	S
670	C1	C1	A3	J30	S
671	C1	C1	A3	J31	S
672	C1	C1	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
673	H	H	A1	J1	-
674	H	H	A1	J2	-
675	H	H	A1	J3	-
676	H	H	A1	J4	-
677	H	H	A1	J5	-
678	H	H	A1	J6	-
679	H	H	A1	J7	-
680	H	H	A1	J8	-
681	H	H	A1	J9	-
682	H	H	A1	J10	-
683	H	H	A1	J11	-
684	H	H	A1	J12	-
685	H	H	A1	J13	-
686	H	H	A1	J14	-
687	H	H	A1	J15	-
688	H	H	A1	J16	-
689	H	H	A1	J17	-
690	H	H	A1	J18	-
691	H	H	A1	J19	-
692	H	H	A1	J20	-
693	H	H	A1	J21	-
694	H	H	A1	J22	-
695	H	H	A1	J23	-
696	H	H	A1	J24	-

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
697	H	H	A1	J25	—
698	H	H	A1	J26	—
699	H	H	A1	J27	—
700	H	H	A1	J28	—
701	H	H	A1	J29	—
702	H	H	A1	J30	—
703	H	H	A1	J31	—
704	H	H	A1	J32	—
705	H	H	A2	J1	—
706	H	H	A2	J2	—
707	H	H	A2	J3	—
708	H	H	A2	J4	—
709	H	H	A2	J5	—
710	H	H	A2	J6	—
711	H	H	A2	J7	—
712	H	H	A2	J8	—
713	H	H	A2	J9	—
714	H	H	A2	J10	—
715	H	H	A2	J11	—
716	H	H	A2	J12	—
717	H	H	A2	J13	—
718	H	H	A2	J14	—
719	H	H	A2	J15	—
720	H	H	A2	J16	—

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
721	H	H	A2	J17	-
722	H	H	A2	J18	-
723	H	H	A2	J19	-
724	H	H	A2	J20	-
725	H	H	A2	J21	-
726	H	H	A2	J22	-
727	H	H	A2	J23	-
728	H	H	A2	J24	-
729	H	H	A2	J25	-
730	H	H	A2	J26	-
731	H	H	A2	J27	-
732	H	H	A2	J28	-
733	H	H	A2	J29	-
734	H	H	A2	J30	-
735	H	H	A2	J31	-
736	H	H	A2	J32	-
737	H	H	A3	J1	-
738	H	H	A3	J2	-
739	H	H	A3	J3	-
740	H	H	A3	J4	-
741	H	H	A3	J5	-
742	H	H	A3	J6	-
743	H	H	A3	J7	-
744	H	H	A3	J8	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
745	H	H	A3	J9	-
746	H	H	A3	J10	-
747	H	H	A3	J11	-
748	H	H	A3	J12	-
749	H	H	A3	J13	-
750	H	H	A3	J14	-
751	H	H	A3	J15	-
752	H	H	A3	J16	-
753	H	H	A3	J17	-
754	H	H	A3	J18	-
755	H	H	A3	J19	-
756	H	H	A3	J20	-
757	H	H	A3	J21	-
758	H	H	A3	J22	-
759	H	H	A3	J23	-
760	H	H	A3	J24	-
761	H	H	A3	J25	-
762	H	H	A3	J26	-
763	H	H	A3	J27	-
764	H	H	A3	J28	-
765	H	H	A3	J29	-
766	H	H	A3	J30	-
767	H	H	A3	J31	-
768	H	H	A3	J32	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
769	MeO	H	A1	J1	—
770	MeO	H	A1	J2	—
771	MeO	H	A1	J3	—
772	MeO	H	A1	J4	—
773	MeO	H	A1	J5	—
774	MeO	H	A1	J6	—
775	MeO	H	A1	J7	—
776	MeO	H	A1	J8	—
777	MeO	H	A1	J9	—
778	MeO	H	A1	J10	—
779	MeO	H	A1	J11	—
780	MeO	H	A1	J12	—
781	MeO	H	A1	J13	—
782	MeO	H	A1	J14	—
783	MeO	H	A1	J15	—
784	MeO	H	A1	J16	—
785	MeO	H	A1	J17	—
786	MeO	H	A1	J18	—
787	MeO	H	A1	J19	—
788	MeO	H	A1	J20	—
789	MeO	H	A1	J21	—
790	MeO	H	A1	J22	—
791	MeO	H	A1	J23	—
792	MeO	H	A1	J24	—

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
793	MeO	H	A1	J25	-
794	MeO	H	A1	J26	-
795	MeO	H	A1	J27	-
796	MeO	H	A1	J28	-
797	MeO	H	A1	J29	-
798	MeO	H	A1	J30	-
799	MeO	H	A1	J31	-
800	MeO	H	A1	J32	-
801	MeO	H	A2	J1	-
802	MeO	H	A2	J2	-
803	MeO	H	A2	J3	-
804	MeO	H	A2	J4	-
805	MeO	H	A2	J5	-
806	MeO	H	A2	J6	-
807	MeO	H	A2	J7	-
808	MeO	H	A2	J8	-
809	MeO	H	A2	J9	-
810	MeO	H	A2	J10	-
811	MeO	H	A2	J11	-
812	MeO	H	A2	J12	-
813	MeO	H	A2	J13	-
814	MeO	H	A2	J14	-
815	MeO	H	A2	J15	-
816	MeO	H	A2	J16	-

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
817	MeO	H	A2	J17	-
818	MeO	H	A2	J18	-
819	MeO	H	A2	J19	-
820	MeO	H	A2	J20	-
821	MeO	H	A2	J21	-
822	MeO	H	A2	J22	-
823	MeO	H	A2	J23	-
824	MeO	H	A2	J24	-
825	MeO	H	A2	J25	-
826	MeO	H	A2	J26	-
827	MeO	H	A2	J27	-
828	MeO	H	A2	J28	-
829	MeO	H	A2	J29	-
830	MeO	H	A2	J30	-
831	MeO	H	A2	J31	-
832	MeO	H	A2	J32	-
833	MeO	H	A3	J1	-
834	MeO	H	A3	J2	-
835	MeO	H	A3	J3	-
836	MeO	H	A3	J4	-
837	MeO	H	A3	J5	-
838	MeO	H	A3	J6	-
839	MeO	H	A3	J7	-
840	MeO	H	A3	J8	-

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
841	MeO	H	A3	J9	—
842	MeO	H	A3	J10	—
843	MeO	H	A3	J11	—
844	MeO	H	A3	J12	—
845	MeO	H	A3	J13	—
846	MeO	H	A3	J14	—
847	MeO	H	A3	J15	—
848	MeO	H	A3	J16	—
849	MeO	H	A3	J17	—
850	MeO	H	A3	J18	—
851	MeO	H	A3	J19	—
852	MeO	H	A3	J20	—
853	MeO	H	A3	J21	—
854	MeO	H	A3	J22	—
855	MeO	H	A3	J23	—
856	MeO	H	A3	J24	—
857	MeO	H	A3	J25	—
858	MeO	H	A3	J26	—
859	MeO	H	A3	J27	—
860	MeO	H	A3	J28	—
861	MeO	H	A3	J29	—
862	MeO	H	A3	J30	—
863	MeO	H	A3	J31	—
864	MeO	H	A3	J32	—

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
865	CN	H	A1	J1	-
866	CN	H	A1	J2	-
867	CN	H	A1	J3	-
868	CN	H	A1	J4	-
869	CN	H	A1	J5	-
870	CN	H	A1	J6	-
871	CN	H	A1	J7	-
872	CN	H	A1	J8	-
873	CN	H	A1	J9	-
874	CN	H	A1	J10	-
875	CN	H	A1	J11	-
876	CN	H	A1	J12	-
877	CN	H	A1	J13	-
878	CN	H	A1	J14	-
879	CN	H	A1	J15	-
880	CN	H	A1	J16	-
881	CN	H	A1	J17	-
882	CN	H	A1	J18	-
883	CN	H	A1	J19	-
884	CN	H	A1	J20	-
885	CN	H	A1	J21	-
886	CN	H	A1	J22	-
887	CN	H	A1	J23	-
888	CN	H	A1	J24	-

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
889	CN	H	A1	J25	—
890	CN	H	A1	J26	—
891	CN	H	A1	J27	—
892	CN	H	A1	J28	—
893	CN	H	A1	J29	—
894	CN	H	A1	J30	—
895	CN	H	A1	J31	—
896	CN	H	A1	J32	—
897	CN	H	A2	J1	—
898	CN	H	A2	J2	—
899	CN	H	A2	J3	—
900	CN	H	A2	J4	—
901	CN	H	A2	J5	—
902	CN	H	A2	J6	—
903	CN	H	A2	J7	—
904	CN	H	A2	J8	—
905	CN	H	A2	J9	—
906	CN	H	A2	J10	—
907	CN	H	A2	J11	—
908	CN	H	A2	J12	—
909	CN	H	A2	J13	—
910	CN	H	A2	J14	—
911	CN	H	A2	J15	—
912	CN	H	A2	J16	—

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
913	CN	H	A2	J17	-
914	CN	H	A2	J18	-
915	CN	H	A2	J19	-
916	CN	H	A2	J20	-
917	CN	H	A2	J21	-
918	CN	H	A2	J22	-
919	CN	H	A2	J23	-
920	CN	H	A2	J24	-
921	CN	H	A2	J25	-
922	CN	H	A2	J26	-
923	CN	H	A2	J27	-
924	CN	H	A2	J28	-
925	CN	H	A2	J29	-
926	CN	H	A2	J30	-
927	CN	H	A2	J31	-
928	CN	H	A2	J32	-
929	CN	H	A3	J1	-
930	CN	H	A3	J2	-
931	CN	H	A3	J3	-
932	CN	H	A3	J4	-
933	CN	H	A3	J5	-
934	CN	H	A3	J6	-
935	CN	H	A3	J7	-
936	CN	H	A3	J8	-

化合物 No.	R1	R2	A	J	M
937	CN	H	A3	J9	-
938	CN	H	A3	J10	-
939	CN	H	A3	J11	-
940	CN	H	A3	J12	-
941	CN	H	A3	J13	-
942	CN	H	A3	J14	-
943	CN	H	A3	J15	-
944	CN	H	A3	J16	-
945	CN	H	A3	J17	-
946	CN	H	A3	J18	-
947	CN	H	A3	J19	-
948	CN	H	A3	J20	-
949	CN	H	A3	J21	-
950	CN	H	A3	J22	-
951	CN	H	A3	J23	-
952	CN	H	A3	J24	-
953	CN	H	A3	J25	-
954	CN	H	A3	J26	-
955	CN	H	A3	J27	-
956	CN	H	A3	J28	-
957	CN	H	A3	J29	-
958	CN	H	A3	J30	-
959	CN	H	A3	J31	-
960	CN	H	A3	J32	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
961	Me	Me	A1	J1	—
962	Me	Me	A1	J2	—
963	Me	Me	A1	J3	—
964	Me	Me	A1	J4	—
965	Me	Me	A1	J5	—
966	Me	Me	A1	J6	—
967	Me	Me	A1	J7	—
968	Me	Me	A1	J8	—
969	Me	Me	A1	J9	—
970	Me	Me	A1	J10	—
971	Me	Me	A1	J11	—
972	Me	Me	A1	J12	—
973	Me	Me	A1	J13	—
974	Me	Me	A1	J14	—
975	Me	Me	A1	J15	—
976	Me	Me	A1	J16	—
977	Me	Me	A1	J17	—
978	Me	Me	A1	J18	—
979	Me	Me	A1	J19	—
980	Me	Me	A1	J20	—
981	Me	Me	A1	J21	—
982	Me	Me	A1	J22	—
983	Me	Me	A1	J23	—
984	Me	Me	A1	J24	—

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
985	Me	Me	A1	J25	—
986	Me	Me	A1	J26	—
987	Me	Me	A1	J27	—
988	Me	Me	A1	J28	—
989	Me	Me	A1	J29	—
990	Me	Me	A1	J30	—
991	Me	Me	A1	J31	—
992	Me	Me	A1	J32	—
993	Me	Me	A2	J1	—
994	Me	Me	A2	J2	—
995	Me	Me	A2	J3	—
996	Me	Me	A2	J4	—
997	Me	Me	A2	J5	—
998	Me	Me	A2	J6	—
999	Me	Me	A2	J7	—
1000	Me	Me	A2	J8	—
1001	Me	Me	A2	J9	—
1002	Me	Me	A2	J10	—
1003	Me	Me	A2	J11	—
1004	Me	Me	A2	J12	—
1005	Me	Me	A2	J13	—
1006	Me	Me	A2	J14	—
1007	Me	Me	A2	J15	—
1008	Me	Me	A2	J16	—

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1009	Me	Me	A2	J17	—
1010	Me	Me	A2	J18	—
1011	Me	Me	A2	J19	—
1012	Me	Me	A2	J20	—
1013	Me	Me	A2	J21	—
1014	Me	Me	A2	J22	—
1015	Me	Me	A2	J23	—
1016	Me	Me	A2	J24	—
1017	Me	Me	A2	J25	—
1018	Me	Me	A2	J26	—
1019	Me	Me	A2	J27	—
1020	Me	Me	A2	J28	—
1021	Me	Me	A2	J29	—
1022	Me	Me	A2	J30	—
1023	Me	Me	A2	J31	—
1024	Me	Me	A2	J32	—
1025	Me	Me	A3	J1	—
1026	Me	Me	A3	J2	—
1027	Me	Me	A3	J3	—
1028	Me	Me	A3	J4	—
1029	Me	Me	A3	J5	—
1030	Me	Me	A3	J6	—
1031	Me	Me	A3	J7	—
1032	Me	Me	A3	J8	—

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1033	Me	Me	A3	J9	—
1034	Me	Me	A3	J10	—
1035	Me	Me	A3	J11	—
1036	Me	Me	A3	J12	—
1037	Me	Me	A3	J13	—
1038	Me	Me	A3	J14	—
1039	Me	Me	A3	J15	—
1040	Me	Me	A3	J16	—
1041	Me	Me	A3	J17	—
1042	Me	Me	A3	J18	—
1043	Me	Me	A3	J19	—
1044	Me	Me	A3	J20	—
1045	Me	Me	A3	J21	—
1046	Me	Me	A3	J22	—
1047	Me	Me	A3	J23	—
1048	Me	Me	A3	J24	—
1049	Me	Me	A3	J25	—
1050	Me	Me	A3	J26	—
1051	Me	Me	A3	J27	—
1052	Me	Me	A3	J28	—
1053	Me	Me	A3	J29	—
1054	Me	Me	A3	J30	—
1055	Me	Me	A3	J31	—
1056	Me	Me	A3	J32	—

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1057	H	MeO	A1	J1	S
1058	H	MeO	A1	J2	S
1059	H	MeO	A1	J3	S
1060	H	MeO	A1	J4	S
1061	H	MeO	A1	J5	S
1062	H	MeO	A1	J6	S
1063	H	MeO	A1	J7	S
1064	H	MeO	A1	J8	S
1065	H	MeO	A1	J9	S
1066	H	MeO	A1	J10	S
1067	H	MeO	A1	J11	S
1068	H	MeO	A1	J12	S
1069	H	MeO	A1	J13	S
1070	H	MeO	A1	J14	S
1071	H	MeO	A1	J15	S
1072	H	MeO	A1	J16	S
1073	H	MeO	A1	J17	S
1074	H	MeO	A1	J18	S
1075	H	MeO	A1	J19	S
1076	H	MeO	A1	J20	S
1077	H	MeO	A1	J21	S
1078	H	MeO	A1	J22	S
1079	H	MeO	A1	J23	S
1080	H	MeO	A1	J24	S

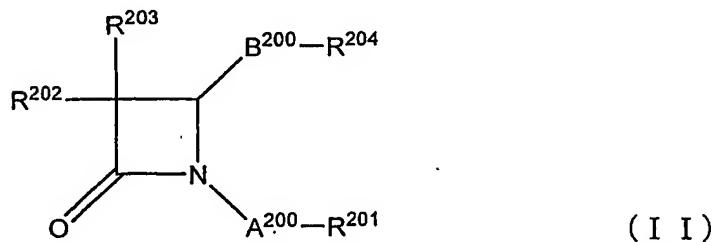
化合物 No.	R1	R2	A	J	M
1081	H	MeO	A1	J25	S
1082	H	MeO	A1	J26	S
1083	H	MeO	A1	J27	S
1084	H	MeO	A1	J28	S
1085	H	MeO	A1	J29	S
1086	H	MeO	A1	J30	S
1087	H	MeO	A1	J31	S
1088	H	MeO	A1	J32	S
1089	H	MeO	A2	J1	S
1090	H	MeO	A2	J2	S
1091	H	MeO	A2	J3	S
1092	H	MeO	A2	J4	S
1093	H	MeO	A2	J5	S
1094	H	MeO	A2	J6	S
1095	H	MeO	A2	J7	S
1096	H	MeO	A2	J8	S
1097	H	MeO	A2	J9	S
1098	H	MeO	A2	J10	S
1099	H	MeO	A2	J11	S
1100	H	MeO	A2	J12	S
1101	H	MeO	A2	J13	S
1102	H	MeO	A2	J14	S
1103	H	MeO	A2	J15	S
1104	H	MeO	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1105	H	MeO	A2	J17	S
1106	H	MeO	A2	J18	S
1107	H	MeO	A2	J19	S
1108	H	MeO	A2	J20	S
1109	H	MeO	A2	J21	S
1110	H	MeO	A2	J22	S
1111	H	MeO	A2	J23	S
1112	H	MeO	A2	J24	S
1113	H	MeO	A2	J25	S
1114	H	MeO	A2	J26	S
1115	H	MeO	A2	J27	S
1116	H	MeO	A2	J28	S
1117	H	MeO	A2	J29	S
1118	H	MeO	A2	J30	S
1119	H	MeO	A2	J31	S
1120	H	MeO	A2	J32	S
1121	H	MeO	A3	J1	S
1122	H	MeO	A3	J2	S
1123	H	MeO	A3	J3	S
1124	H	MeO	A3	J4	S
1125	H	MeO	A3	J5	S
1126	H	MeO	A3	J6	S
1127	H	MeO	A3	J7	S
1128	H	MeO	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1129	H	MeO	A3	J9	S
1130	H	MeO	A3	J10	S
1131	H	MeO	A3	J11	S
1132	H	MeO	A3	J12	S
1133	H	MeO	A3	J13	S
1134	H	MeO	A3	J14	S
1135	H	MeO	A3	J15	S
1136	H	MeO	A3	J16	S
1137	H	MeO	A3	J17	S
1138	H	MeO	A3	J18	S
1139	H	MeO	A3	J19	S
1140	H	MeO	A3	J20	S
1141	H	MeO	A3	J21	S
1142	H	MeO	A3	J22	S
1143	H	MeO	A3	J23	S
1144	H	MeO	A3	J24	S
1145	H	MeO	A3	J25	S
1146	H	MeO	A3	J26	S
1147	H	MeO	A3	J27	S
1148	H	MeO	A3	J28	S
1149	H	MeO	A3	J29	S
1150	H	MeO	A3	J30	S
1151	H	MeO	A3	J31	S
1152	H	MeO	A3	J32	S

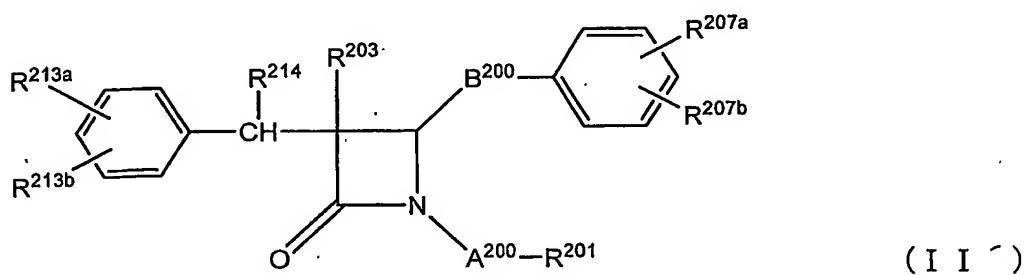
式 (I) で表されるベンズイミダゾール誘導体は、必要に応じて医学上許容される非毒性の塩に変換することができる。かかる塩としては、 Na^+ 、 K^+ 等のアルカリ金属イオン； Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等のアルカリ土類金属イオン； Al^{3+} 、 Zn^{2+} 等の金属イオン；あるいはアンモニア、トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン (Lysine)、コリン、エタノールアミン、N, N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基の塩が挙げられる。なかでも、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、リシン (Lysine)、コリン、N, N-ジメチルエタノールアミン、N-メチルグルカミンの塩が好ましい。さらに、酸との塩も調製することができる。かかる酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、炭酸などの鉱酸；マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸などの有機酸が挙げられる。また、式 (II) に係る化合物は、ラセミ体、両対掌体および全ての立体異性体 (ジアステレオマー、エピマー、エナンチオマー等) を含む。

15 本発明におけるキマーゼ阻害剤として、国際公開第00/05204号パンフレット記載の下記式 (II) で表されるものも挙げができる。



[式 (I I) 中、 A^{200} は単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONH-$ 又は SO_2- であり、 R^{201} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル又は置換基を有していてもよいアリールであり、 A^{200} が単結合、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONH-$ 、又は SO_2- である場合、 R^{201} は水素であってもよく、 R^{202} 及び R^{203} は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、又は置換基を有していてもよいアリールであり、 B^{200} は単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 又は SO_2- であり、 R^{204} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロ環であり、さらに B^{200} が単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ 又は SO_2- である場合、置換基を有していてもよいアシルであってもよい。]

15 また、式 (I I') :

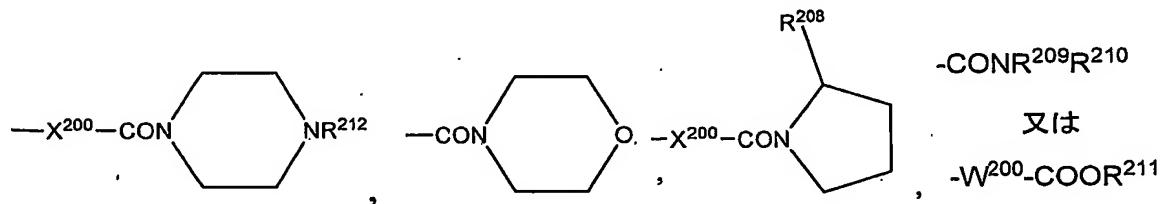


(式中、 A^{200} および R^{201} は式 (I I) と同義であり、 R^{203} は水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、

置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、 R^{213a} および R^{213b} は各々独立して水素、ハログン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、 R^{214} は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、 R^{207a} は水素、

5 ルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、 R^{214} は水素、

ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、 R^{207a} は水素、



(式中、 X^{200} および W^{200} は単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^{208} はメチルまたはカルバモイルであり、 R^{209} は水素または低級アルキルであり、 R^{210} は置換基（低級アルキルアミノ；ハロゲンで置換されていてもよいフェニル；カルボキシ；またはアリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル）を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、 R^{211} は水素または置換基（低級アルキルアミノ；アシルオキシ；ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル；ヘテロ環）を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{212} は炭素数1～3のアルキルまたはシクロヘキシルである）

10 であり、 R^{207b} は水素であり、 B^{200} はOまたはSである）

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物、あ

15 るいは4-[1-[N-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]カルバモイル]-3

(2-エトキシベンジル) -4-オキソアゼチジン-2-イルオキシ] ベンゾイックアシッド (4-[1-[N-[Bis(4-methylphenyl)methyl]carbamoyl]-3-(2-ethoxybenzyl)-4-oxoazetidin-2-yl oxy] benzoic acid)、4-[1-{[ビス-(4-メトキシフェニル)-メチル]カルバモイル} -3-(2-エトキシベンジル) -4-オキソアゼチジン-2-イルオキシ] -ベンゾイックアシッド、若しくは (6R, 7R) -3-[1-(カルボキシメチル) テトラゾール-5-イルスルファニルメチル] -7-メトキシ-7-(2-メトキシベンズアミド) -1-オキサ-3-セフェム-4-カルボン酸 3-メチルベンジルエステル ((6R, 7R) -3-[1-(carboxymethyl) tetrazol-5-ylsulfonylmethyl] -7-methoxy-7-(2-methoxybenzamido) -1-oxa-3-cephem-4-carboxylic acid 3-methylbenzyl ester)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩又はそれらの水和物がキマーゼ阻害剤として挙げられる。

式 (II) において、各語は以下のように定義される。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特に塩素および臭素が好ましい。

「低級アルキル」とは、炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～3の直鎖または分枝状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等を包含する。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、例えば任意の位置が1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキルを包含し、その置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、置換基（低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキル、アシル等）を有していてもよいアミノ、カルバモイル、置換基〔ハロゲン、置換基{カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）}を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよいアリールオキシカルボニルまたは置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルキル、置換基{カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）}を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルケニル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アシル、置換基（低級アルキル等）を有していてもよいアミノ、置換基{置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）}を有していてもよい低級アルキル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリール等〕を有していてもよいカルバモイル、アリールオキシ、ヘテロ環、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニルまたは低級アルキレンジオキシ等〕を有していてもよいアリール、ヘテロ環、置換基（低級アルキル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられる。置換基を有していてもよい

もよいアリールで置換された低級アルキルの好ましい例として非置換ベンジル、低級アルコキシベンジルおよびジフェニルメチルが挙げられる。

「低級アルコキシ」、「低級アルコキシカルボニル」、「低級アルキルアミノ」、

「低級アルキルチオ」のアルキル部分は上記「低級アルキル」と同様であり、これらが

5 置換基を有している場合の置換基も上記アルキルのものと同様である。

「低級アルキレン」とは炭素数1～6の直鎖状または分枝状のアルキレンを包含する。

例えはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、プロピレン、エチルエチレン等を包含する。好ましくはメチレンである。

「低級アルキレンジオキシ」とはメチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を包含し、

10 好ましくはメチレンジオキシである。

「低級アルケニル」とは、炭素数2～10、好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、1

～プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、ペ

ンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジ

15 エニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等を包含し、任意の位置に1以

上の二重結合を有する。「置換基を有していてもよい低級アルケニル」の置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、シク

ロアルキル、低級アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロ環、置換基（低級アルキル、

カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられ、1以上の任意

20 の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「低級アルケニルオキシカルボニル」の低級アルケニル部分および「置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル」の置換基部分も上記と同様である。

「低級アルケニレン」とは例えば炭素数2～6、好ましくは炭素数2～4の上記「低級アルキレン」の任意の位置に1以上の二重結合を有する基等を包含する。具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンおよびメチルプロペニレン等が挙げられる。

5 「低級アルキニル」とは、炭素数2～10、好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖状または分枝状のアルキニル等を意味し、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらは任意の位置に1以上の三重結合を有しており、さらに二重結合を有していてもよい。「置換基を有していてもよい低級アルキニル」の
10 置換基は上記低級アルケニルのものと同様である。

「アシル」とは炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～3の脂肪族アシルおよびアロイル等を包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイルおよびクロトノイル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル等を包含する。「置換基を有していてもよいアシル」の置換基とはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロ環等を意味し、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されてもよい。

「アシルオキシ」、「アシルアミノ」のアシル部分および「置換基を有していてもよいアシルオキシ」、「置換基を有していてもよいアシルアミノ」の置換基も上記アシルと同様である。アシルオキシの好ましい例はアセチルオキシである。

「シクロアルキル」とは例えば炭素数3～6の炭素環等であり、具体的にはシクロブ

ロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を包含する。「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基とはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、ヘテロ環等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

5 「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを意味し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル等を包含する。「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」の置換基は上記シクロアルキルのものと同様であり、1以上の任意の位置に置換基を有していてもよい。「置換基を有していてもよいアミ

10 ノ」とは、置換アミノおよび非置換アミノを包含し、置換基として1以上のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルアミノ、アシル、カルバモイル、アリール、ヘテロ環等を有していてもよい。

「置換基を有していてもよいカルバモイル」とは、置換カルバモイルおよび非置換カルバモイルを包含し、置換基としては置換基を有していてもよい低級アルキル（例えば非置換低級アルキル等）、置換基を有していてもよい低級アルケニル（例えば非置換低級アルケニル等）、低級アルキルスルホニル、スルファモイル、置換基（ハロゲン等）を有していてもよいアシル、アミノおよび置換基を有していてもよいアリール（例えば非置換アリール等）等が挙げられる。

20 「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントラセニル、インデニル、フェナンスレニル等を包含する。特にフェニルが好ましい。

「置換基を有していてもよいアリール」の置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、置換基〔ハロゲン、カルボキシ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）〕を有してい

てもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノアリール等）を有してもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有してもよいアリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキルまたはカルバモイル等）を有してもよいヘテロ環カルボニル等】を有してもよい低級アルキル、置換基〔ハロゲン、カルボキシ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有してもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有してもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有してもよいアリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有してもよいヘテロ環カルボニル等】を有してもよい低級アルケニル、置換基（ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ等）を有してもよい低級アルコキシ、カルボキシ、置換基（アシルオキシ；低級アルキルアミノ；アルキレンジオキシもしくはハロゲンで置換されていてもよいアリール；ヘテロ環等）を有してもよい低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、低級アルキレンジオキシ、アシル、アシルオキシ、置換基（低級アルキル、アシル等）を有してもよいアミノ、ニトロ、置換基〔置換基（カルボキシ；低級アルキルもしくはアロイルで置換されていてもよいアミノ；アリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル；ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール等）を有してもよい低級アルキル、置換基（アリール等）を有してもよいシクロアルキル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有してもよいアミノ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有してもよいアリール、アリールスルホニル

等] を有していてもよいカルバモイル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環または置換基（低級アルキル、低級アルキレンジオキシで置換されていてもよいアリールアルキル、シクロアルキル、カルバモイル、ヘテロ環等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられ、1 以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

5 「アリールオキシ」、「アリールスルホニル」、「アリールアミノ」のアリール部分は上記「アリール」と同様であり、「置換基を有していてもよいアリールオキシ」、「置換基を有していてもよいアリールスルホニル」の置換基部分も上記アリールの置換基と同様である。

「置換基を有していてもよいベンジル」は、ベンジルのメチレン部分に上記「置換基」を有していてもよい低級アルキル」の置換基または低級アルキル基を有していてもよく、フェニル部分に上記「置換基を有していてもよいアリール」の置換基を有していてもよい。メチレン部分の置換基として具体的には低級アルキル、アリール等が挙げられる。

「ヘテロ環」とは、O、S および N から任意に選択されるヘテロ原子を環内に 1 以上有するヘテロ環を意味し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、15 ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の 5~6 員の芳香族ヘテロ環や、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、ブテリジニル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、キサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル等の縮合芳香族ヘテロ環、エチレンオキシジニル、ジオキサンール、チイラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チ

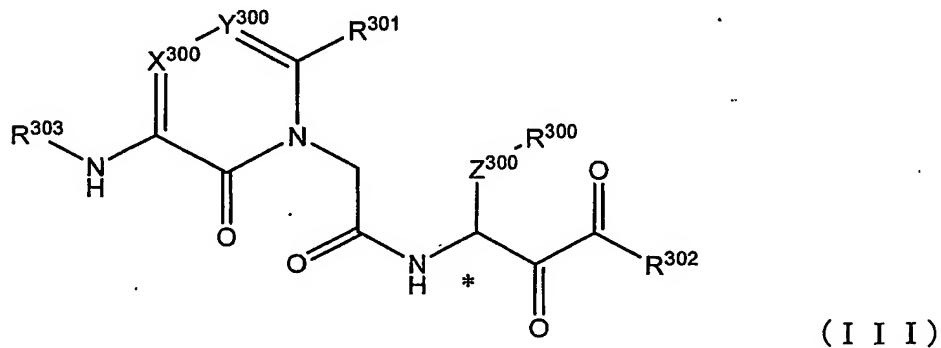
アニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホニル等の脂環式ヘテロ環を包含する。

「置換基を有していてもよいヘテロ環」の置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル（例えば非置換低級アルキル等）、低級アルケニル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいカルバモイル（例えば非置換カルバモイル等）、アリール、ヘテロ環等が挙げられ、1以上の任意の位置に置換基を有していてもよい。「ヘテロ環カルボニル」および「置換基を有していてもよいヘテロ環カルボニル」のヘテロ環部分および置換基も上記「ヘテロ環」および「置換基を有していてもよいヘテロ環」と同様である。好ましい「ヘテロ環カルボニル」の例としてはモルホリルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニル、ピリミジニルピペラジニルカルボニル、シクロヘキシリピペラジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ビピペリジルカルボニル等が挙げられる。

化合物（II）の製薬上許容される塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、15 ブッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩；ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属の塩またはカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。式（II）の化合物は、その水和物も包含し、化合物（II）、（II'）または（II''）1分子に対し、任意の数の水分子と配位していてもよい。また、式（II）に係る化合物は、ラセミ体、両対掌体および全ての立体異性体（ジアステレオマー、エピマー、エナンチオマー等）を含む。

式 (I I) で表されるキマーゼ阻害剤のうち、4-[1-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]カルバモイル]-3-(2-エトキシベンジル)-4-オキソーアゼチジン-2-イルオイル] 安息香酸は、ハムスター心筋梗塞モデルにおける単独の効果が既に報告されており (Life Sci 2002年 71巻 437頁)、耐糖能異常に関する各種疾患において著明な効果を期待し得るものである。

本発明におけるキマーゼ阻害剤として、下記式 (I I I) で表される国際公開第 8/09949号パンフレットにて開示されているキマーゼ阻害剤を挙げることもできる。



10

[式中、R³⁰⁰はフェニル基であり、その環上には下記に定義される基A³⁰⁰から選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある (基A³⁰⁰；基A³⁰⁰はハログン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲノ置換低級アルキル基を示す。)。

15 R³⁰¹は (I I I-i) アリール、(I I I-i i) ヘテロアリールまたは (I I I-i i i) C_{1~6}の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基A³⁰⁰について定義された置換基を1つまたはそれ以上有することがある；またはR³⁰¹は前記 (I I I-i) ~ (I I I-i i i) の基上にOR^{300a}、COOR^{300a}、C

$ONR^{300b}R^{300c}$ 、 $NR^{300b}R^{300c}$ 、 $NR^{300b}CHO$ 、 $NR^{300b}COR^{300a}$ 、 SO

$_2OR^{300a}$ 、 SO_2R^{300a} 、 $CONR^{300b}SO_2R^{300a}$ および $P(O)(OR^{300a})_2$

よりなる基 B^{300} から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある (こ

の中で、 $R^{300a} \sim R^{300c}$ は独立に水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル；また

5 は $R^{300a} \sim R^{300c}$ は独立にアリール (C 1 - 7) アルキル、ヘテロアリール (C 1 - 7) アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘ

テロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される 1 つまたはそれ以上、通常 1 ないし 3 個の置換基を有する事がある。また置換低級アルキルは置換基としてハロ

ゲン、ニトロ、水酸基から選ばれる原子または基を 1 ないし 3 個有する。) ; あるいは

10 R^{301} は前記 (III-i) ~ (III-iii) の基上に下記に定義される環状基 G^{300} を、置換基として一つまたはそれ以上有する場合がある (環状基 G^{300} ；環状基 G は酸素原子または窒素原子を 1 ないし 3 の範囲で含む 5 または 6 員環からなる複素環基を示し、置換基を有しても良い。)。

R^{302} は (C 1 ~ 8) アルキル、アリール (C 1 ~ 7) アルキル、ヘテロアリール (C

15 1 ~ 7) アルキル、アリール、; または R^{302} は前記に定義された基 B^{300} もしくは基 B^{300} を置換基として有する (C 1 ~ 8) アルキル；あるいは前記に定義された環状基 G^{300} を置換基として有する (C 1 ~ 8) アルキルを示す。

R^{303} は水素；または R^{303} は (i) $D^{300}(CH_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii) $D^{300} \cdot CO \cdot E^{300} \cdot CO$ あるいは (iii) $D^{300} \cdot SO_2 \cdot E^{300} \cdot CO$ であるアシル基、;

20 または R^{303} は $D^{300}(CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ あるいは $D^{300} \cdot CO \cdot E^{300} \cdot SO_2$ であるスルホニル基 (ここで基 D^{300} は水素、C 1 ~ 6 の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、アリール基、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルコキシ、アミノ、低級

アルコキシアミノ、ハロゲノ低級アルキルアミノ、 $R^{300b}R^{300c}N$ 、 $R^{300b}R^{300c}N \cdot O$ 、 $R^{300a}O$ 、 R^{300a} 、 $R^{300a}OCO$ 、 $R^{300b}R^{300c}NCO$ 、 $R^{300a}SO_2N$
 R^{300b} 、 $R^{300a}S$ 、および前記に定義された環状基 G^{300} を示す。また基 E^{300} は炭素
 数1ないし6の2価の架橋基を示す。) ; または R^{303} は基 $R^{300b}R^{300c}NCO$ で示
 5 されるウレア基; または R^{303} は、 $R^{300b}R^{300c}N \cdot CS$ で示されるチオウレア; ま
 たは R^{303} は R^{300a} である。

X^{300} および Y^{300} は、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、 $R^{300a} \sim R^{30}$
 0c で表される基で置換されていてもよい。

Z^{300} はポリメチレン基を示し、ポリメチレン基上の水素原子は独立に R^{300a} 、 R^{300}
 10 b で置換されてもよい。]

式 (III) において、 R^{300} は無置換フェニル基、 R^{301} は無置換フェニル基、 R^{302} は無置換の (C 1 ~ 8) アルキルまたは置換基としてピロリジン-1-イル、ピリジルオキシ、2-オキソ-1、2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、ピリダジルオキシまたは低級アルキル置換ピペラジン-1-イルまたは
 15 は低級アルキル置換ピペラジン-1-イルカルボニルから選ばれる基を有する (C 1 ~ 8) アルキル基、 X^{300} は無置換炭素原子、 Y^{300} は窒素原子、 Z^{300} は $-CH_2-$ であるアセトアミド誘導体又はその薬理学的に許容される塩、あるいは2-(5-アミノまたは t -ブチルオキシカルボニルアミノ、ベンジルスルホニルアミノ、ホルミルアミノ、ベンジルアミノスルホニルアミノ、4-ピリジルメチルオキシカルボニルアミノ、もし
 20 くはアセチルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-6-(2-ピリジルオキシ)-1-フェニルメチル} ヘキシリアセトアミド又はN- [1-ベンジル-2, 3-ジオキソ-6-(2-ピ

リジルオキシ) ヘキシル] - 2 - [5 - (ホルミルアミノ) - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] アセタミド (N - [1 - B e n z y l - 2, 3 - d i o x o - 6 - (2 - p y r i d y l o x y) h e x y l] - 2 - [5 - (f o r m y l a m i n o) - 6 - o x o - 2 - p h e n y l - 1, 6 - d i h y d r 5 o p y r i m i d i n - 1 - y l] a c e t a m i d e) も、キマーゼ阻害剤として挙げられる。

式 I I I の化合物において、基A³⁰⁰はハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基およびハロゲノ置換低級アルキル基から選択される基を示す。

基B³⁰⁰はOR^{300a}、COOR^{300a}、CONR^{300b}R^{300c}、NR^{300b}R^{300c}、N 10 R^{300b}CHO、NR^{300b}COR^{300a}、SO₂OR^{300a}、SO₂R^{300a}、CONR^{300b} SO₂R^{300a}およびP (O) (OR^{300a}) ₂よりなるから選択される基を示す。

R^{300a}～R^{300c}は独立に水素、低級アルキル、アリール (C 1 - 7) アルキル、ヘテロアリール (C 1 - 7) アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選ばれる基を示し、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される 1 つまたはそれ以上の置換基を有してもよい。

環状基G³⁰⁰は酸素原子または窒素原子を 1 ないし 3 の範囲で含む 5 または 6 員環からなる複素環基を示し、置換基を有してもよい。

基D³⁰⁰は水素、C 1 ～ 6 の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル等のハロゲノ低級アルキル、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシなどのハロゲノ 20 低級アルコキシ、メトキシアミノなどの低級アルコキシアミノ、2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミノなどのハロゲノ低級アルキルアミノ、R^{300b}R^{300c}N、R^{300b}R^{300c}N⁰ O、R^{300a}O、R^{300a}OCO、R^{300b}R^{300c}NCO、R^{300a}SO₂

NR^{300b}、R^{300a}S、および前記に定義された基G³⁰⁰を示す。

基E³⁰⁰は炭素数1ないし6の2価の架橋基を示し、酸素、窒素、硫黄から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよく、例えば2価のベンゼン核であるフェニレン、2価のヘテロアリール核であるヘテロアリーレン、1, 4-ピペラジンジイルおよび2価のC1～6の直鎖または分岐鎖の脂肪族架橋基例えばメチレン、ジメチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレンあるいは環状の脂肪族架橋基例えばシクロヘキシレン、1, 4-シクロヘキサジエニレンなどが挙げられる。

式 (III)において、各語は次のように定義される。

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。

10 アルキルおよびアルコキシなどにおけるアルキル鎖は直鎖ならびに分岐鎖の両方あるいは環状のアルキルを示し、炭素数は1ないし20が好ましい。

低級アルキルおよび低級アルコキシは炭素数が1から6までを有する分枝または直鎖の基を示す。低級アシロキシはカルボニル基に結合するアルキル鎖の炭素数が1から約6までのものを示す。アリールはフェニル基およびオルト位で縮環した、少なくとも1環が芳香環である9から10個の環構成原子から形成される炭素環および複素炭素環基を示す。ヘテロアリールは炭素、酸素、窒素および硫黄からなるグループから選択される2から4個の異原子を含み、5から6個の環構成原子から形成される単環の芳香環あるいはオルト位で縮環した約8から10個の環構成原子から形成される複環複素環基を示す。

20 化学式 (III) 中「*」で示したキラル中心の位置で非対称に置換された炭素原子により、化学式 (III) で表される化合物は单一の光学活性体、あるいはラセミ体として存在する。化学式 (III) の化合物がさらに1つのキラル元素を有する場合は、

化学式 (III) で表される化合物は单一のジアステレオマー、あるいはジアステレオマーの混合物として存在する。これらは、いずれも単離し得る可能性がある。本発明においては化学式 (III) の化合物として個々のジアステレオマーからジアステレオマー混合物まで含み、さらに化学式 (III) の化合物として個々のエナンチオマーから 5 エナンチオマーの混合物までを全て包含するものである。

当業者には理解されるように、化学式 (III) の連続したジカルボニル構造は溶媒和物、特に水和物として存在する場合がある。従って化学式 (III) の化合物に関する溶媒和物は式 (III) で表される化合物に包含される。

化学式 (III) の化合物は上記溶媒和物の他にも、例えば溶媒和物の互変異性体等 10 のように様々な多型を示す場合がある。従って本発明に於いては、どのような多型、ラセミ体、光学活性体または溶媒和物であれ、キモトリプシン様酵素に対して阻害作用を有する化合物は、その全てを包含する。

以下の項目に式 (III) の基の具体的な例示を行うが、それらは単なる例示であり、それらに限定されるものではない。

15 好ましい基A³⁰⁰としてはフッ素、塩素、臭素、ニトロ、水酸基、メチル、エチル、メトキシである。

R^{300a}、R^{300b}またはR^{300c}としては例えば水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル等の低級アルキル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等のアリール (C1-7) アルキル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、 20 フリルメチル、フリルエチル、フリルプロピルなどのヘテロアリール (C1-7) アルキル、フェニル、ハロゲン置換フェニル等のアリール、ピリジル、ピリミジニル、フリルおよびチエニルなどのヘテロアリールである。

基B³⁰⁰または基D³⁰⁰などにおけるOR^{300a}としては例えばヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブトキシ、ベンジルオキシ、ピリジルメチルオキシ、フェノキシ、ピリジルオキシ、ピロリジノオキシ等、である。

基B³⁰⁰または基D³⁰⁰などにおけるCOOR^{300a}としては例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ピリジルメチルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル等である。

基B³⁰⁰または基D³⁰⁰などにおけるCONR^{300b}R^{300c}としては例えばジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル等である。

基B³⁰⁰または基D³⁰⁰などにおけるNR^{300b}R^{300c}としては例えばモノメチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等である。基B³⁰⁰などにおけるNR^{300b}CHOとしては例えばホルミルアミノ、ホルミルメチルアミノ等である。基B³⁰⁰などにおけるNR^{300b}COR^{300a}としては例えばメチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、メチルカルボニルメチルアミノ等である。基BなどにおけるSO₂OR^{300a}としては例えばスルホン酸基等があげられる。基B³⁰⁰などにおけるSO₂R^{300a}としては例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、ベンジルスルホニル、トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、メトキシベンゼンスルホニル、ピリジルスルホニル、ピリジルメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル等である。

基B³⁰⁰などにおけるCONR^{300b}SO₂R^{300a}としては例えばメチルスルホニルアミノカルボニル、フェニルスルホニルアミノカルボニル、フェニルメチルアミノスルホニルカルボニル等があげられる。基B³⁰⁰などにおけるP(O)(OR^{300a})₂としては例えばジエチルホスホノ、ジフェニルホスホノ、ジベンジルホスホノ等があげられる。

5 基B³⁰⁰として好ましい基はメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、フェニルメチルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ピリジルメチルオキシ、ピリジルエチルオキシ、ピリジルプロピルオキシ、フリルメチルオキシ、フリルエチルオキシ、フリルプロピルオキシ、ピリジルオキシエチルオキシ、ピリジルオキシプロピルオキシである。

10 基G³⁰⁰としては、例えば、5ないし6員環のヘテロアリールまたは5ないし6員環のヘテロ原子を含む脂肪族環式基が挙げられ、好ましい基は、4-モルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルおよび2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル、2-ピリジルオキシである。基Dとして好ましい基は水素、メチル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルオキシ、メチルオキシアミノ、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ、フェニルメチルアミノ等である。

15 R³⁰³におけるD³⁰⁰ (CH₂)₀₋₃·COとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、シクロプロパンカルボニル、バレリル、ブチリル、シクロプロピルメチルカルボニル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、ピリジルカルボニル、ベンゾイル、テトラヒドロ-2-フロイル、テトラヒドロ-3-フロイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニ

ル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルオキシカルボニル、2, 2, 2-ト
リクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ヒドロキシオキサリルなどを
あげることができる。

R^{303} における $D^{300} \cdot CO \cdot E^{300} \cdot CO$ あるいは $D^{300} \cdot SO_2 \cdot E^{300} \cdot CO$ で

5 あるアシル基としては4-[1-(4-モルホリン-1-イル)カルボニル]ベンゼン
カルボニル、[4-(1-ピロリジン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、
[4-(1-ピペリジン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、フェニルスル
ホニルアミノカルボニル、などをあげることができる。

R^{303} における $D^{303} (CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ としてはたとえばトルエンスルホニル、

10 ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、
メトキシベンゼンスルホニル、ピリジルスルホニル、ピリジルメチルスルホニル、メチ
ルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、 t -ブチ
ルスルホニル、ベンジルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、フェナシルスル
ホニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロ
15 ピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、 t
-ブチルアミノスルホニル、フェニルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、
ピリジルアミノスルホニル、ピリジルメチルアミノスルホニルなどをあげ
れる。

R^{303} における $D^{300} \cdot CO \cdot E^{300} \cdot SO_2$ としてはベンジルアミノスルホニル等

20 をあげることができる。

R^{303} における $R^{300b} R^{300c} N \cdot CS$ で示されるチオウレアとしてはメチルアミノ
チオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、プロピルアミノチオカルボニル、ブチ

ルアミノチオカルボニル、イソプロピルアミノチオカルボニル、バレリルアミノチオカルボニル、ベンジルアミノチオカルボニルなどをあげることができる。

R^{300} として好ましい基はフェニル基であり、その環上には基 A^{300} としてハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基から選択
5 される1つから4つまでの置換基を有する場合がある。

R^{301} として好ましい基はフェニル、フリル、チエニルまたはピリジルであり、これらの環上には基 A^{300} で定義される置換基を一つまたは二つ有する事がある。

R^{302} として好ましい基は(C1~4)アルキル、アリール(C1~3)アルキルおよび既に定義された基 G^{300} を置換基として有する G^{300} (C1~3)アルキルである。
10 より望ましいものはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、フリルメチル、フリルエチル、フリルプロピル、ピリジルオキシメチル、ピリジルオキシエチル、ピリジルオキシプロピル、あるいは4位にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ベンジルまたはピリジルメチルから選択される置換基を有すること
15 があるピペラジン-1-イルー(C1~3)アルキル、ピペリジン-1-イルー(C1~3)アルキル、4-モルホリン-4-イルー(C1~3)アルキル、2-ピリジルオキシ(C1~3)アルキル、ピロリジン-1-イルー(C1~3)アルキル、2-オキゾ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イルー(C1~3)アルキル、メトキシカルボニル(C0~3)アルキル、エトキシカルボニル(C0~3)アルキル、プロピルオキシカルボニル(C0~3)アルキル、ブチルオキシカルボニル(C0~3)アルキル、
20 タブトキシカルボニル(C0~3)アルキル、アルキル、ベンジルオキシカルボニル(C0~3)アルキル、t-ブトキシカルボニル(C0~3)アルキル、ニトロフェニルオキシカルボニル(C0~3)アルキル、ニトロフェニルオキシカルボニル(C0~3)アルキル、

ルボニル (C 0～3) アルキル、プロモフェニルオキシカルボニル (C 0～3) アルキルである。さらに好ましいものは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルプロピル、4-モルホリン-4-イル (C 1～3) アルキル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル (C 1～3) アルキル、2-ピリジルオキシ (C 1～3) アルキル、エトキシカルボニル (C 0～3) アルキル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル (C 1～3) アルキルである。

R^{303} として好ましい基は、水素、ホルミル、アセチル、プロピオニル、シクロプロパンカルボニル、バレリル、ブチリル、シクロプロピルメチルカルボニル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、ピリジルカルボニル、ベンゾイル、テトラヒドロ-2-フロイル、テトラヒドロ-3-フロイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、*t*-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ヒドロキシオキサリル、4-[1-(4-モルホリン-4-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、[4-(1-ピロリジン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、[4-(1-ピペリジン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、メトキシベンゼンスルホニル、ピリジルスルホニル、ピリジルメチルスルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*t*-ブチルスルホニル、ベンジルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、フェナシルスルホニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、イソプロピル

アミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、t-ブチルアミノスルホニル、フェニルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、ピリジルアミノスルホニル、ピリジルメチルアミノスルホニル、メチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、プロピルアミノチオカルボニル、ブチルアミノチオカルボニル、イソプロピルアミノチ
5 オカルボニル、バレリルアミノチオカルボニル、ベンジルアミノチオカルボニル（ここでフェニルまたはヘテロアリールを部分構造とする場合は、一つまたは二つのハロゲノ基あるいはメチル基を環上有する事がある）、あるいはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ベンジル、フェネチル、チアゾリル、ピリジルメチル、5-テトラゾリルメチルである（ここでフェニルまたはヘテロアリールを部分構
10 造とする場合は、一つまたは二つのハロゲノ基あるいはメチル基を環上有する事がある）。

X^{300} および Y^{300} として好ましい元素は炭素または窒素である。

Z^{300} として好ましい基は炭素数1ないし3のポリメチレン基であり、より好ましくはメチレン基である。

15 (C1-8) の直鎖および分岐鎖アルキルとして特に有用な基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、アミル、イソアミル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルである。また環状アルキルとして特に有用な基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。アリール (C1-7) アルキル、ヘテロアリール (C1-7) アルキルにおけるアルキレンに関して有用な基はメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンおよびヘプタメチレンである。アリールとして特に有用な基はフェニルである。ヘテロアリールとして特に有用な基はピリジル、ピリミジニル、フリルおよびチエニルである。

好ましいアリール (C 1-7) アルキルとしてはフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルイソプロピル、フェニルブチル、フェニルイソブチル、フェニルアミル、フェニルイソアミル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチルなどがあげられ、ヘテロアリール (C 1-7) アルキルにおける好ましいものとしては、ヘテロアリールがピリジル、ピリミジニル、フリルおよびチエニルの場合にもフェニル基の場合と同様なものが挙げられる。

低級アルキルとして特に有用な基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびテープチルである。低級アルコキシ基として特に有用な基はメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシおよびブトキシである。ハロゲンとして特に有用な基はフッ素、塩素および臭素である。

化学式 (III) の化合物の特別のグループは、 R^{300} 、 R^{302} 、 R^{303} 、 X^{300} 、 Y^{300} 、および Z^{300} が上記したもののはずれかで、 R^{301} がフェニルである。

より特定した化学式 (III) の化合物の特別なグループの1つは 各記号が下記の意味を示す化合物である。

R^{300} はフェニル基であり、その環上には基 A^{300} としてハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオルメチル基から選択される1つから3つまでの置換基を有する場合がある。

R^{301} はフェニル基であり、その環上には前記に定義された基 A^{300} を独立に一つ以上有する事がある。；または R^{301} は OR^{300a} 、 $COOR^{300a}$ 、 $CONR^{300b}R^{300c}$ 、 $NR^{300b}R^{300c}$ 、 $NR^{300b}CHO$ 、 $NR^{300b}COR^{300a}$ 、 SO_2OR^{300a} 、 SO_3R^{300a} 、 $CONR^{300b}SO_2R^{300a}$ および $P(O)(OR^{300a})_2$ よりなる基 B^{300} から選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある。

R^{302} はピリジルオキシ (C1~4) アルキルを示す。

R^{303} は水素；または R^{303} は (i) $D^{300} \cdot (CH_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii) $D^{300} \cdot CO \cdot E^{300} \cdot CO$ あるいは(iii) $D^{300} \cdot SO_2 \cdot E^{300} \cdot CO$ であるアシル基、あるいは $D^{300} \cdot (CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ および $D^{300} \cdot CO \cdot E^{300} \cdot SO_2$ である

5 スルホニル基、(ここで基 D^{300} は水素、C1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ、 $COOR^{300a}$ 、 $CONR^{300b}R^{300c}$ 、 $NR^{300b}R^{300c}$ または定義された基 G^{300} を示す；または R^{303} は、 $R^{300b}R^{300c}N \cdot CS$ で示されるチオウレア；また基 E^{300} は独立に、フェニル、ヘテロアリール、1, 4-ピペラジン-ジ

10 1-イル、シクロヘキシル、1, 4-シクロヘキサジエニルを示す)；または R^{303} は R^{300a} である。

X^{300} および Y^{300} は、それぞれ独立に窒素原子または無置換炭素原子を示す。

Z^{300} は $-CH_2-$ を示し、2つの水素原子は独立に R^{300a} 、 R^{300b} で置換されてもよい。

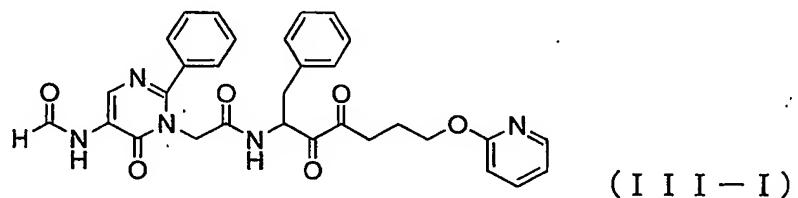
15 より特定した化学式 (I) の化合物の特別なグループは、 R^{300} がフェニル基 (フェニル基は独立に1つまたは2つのハロゲン、水酸基またはメチル基を有する事がある)、 R^{302} がメチル、ブチル、フェニルプロピル、4-モルホリン-4-イル-プロピル、1-(エトキシカルボニル)プロピル、4-メチルピペラジン-1-イル-プロピル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル-プロピル、2-ピリジルオキシプロピル、
20 R^{303} が水素、ホルミル、 X^{300} および Y^{300} は無置換の炭素または窒素、 Z^{300} が無置換のメチレン基である。さらに特定すれば、 R^{300} はフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロ

フェニル、3-フルオロー4-ヒドロキシフェニルである。

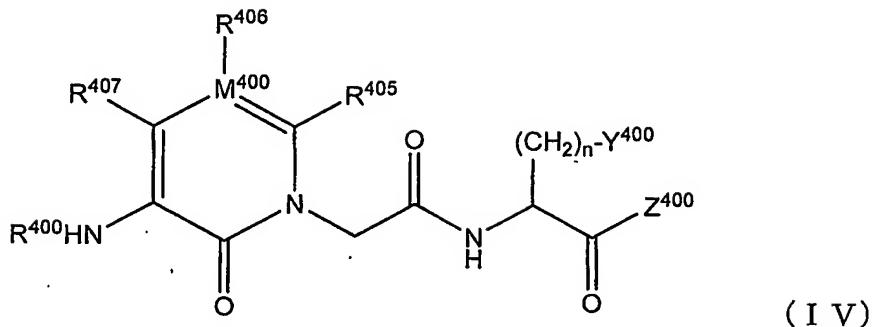
また化学式（III）の化合物の薬理学的に許容される塩としては特に限定はなく、例えは化学式（III）の化合物が酸性化合物のときはその薬理学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩または第一ないし第三級低級アルキルアミン等の薬剤学的に許容されるカチオンを生じる有機塩基から得られる塩；（B）化学式（III）の化合物が塩基性化合物であるとき、その薬理学的に許容される塩が薬剤学的に許容されるアニオンを生じる酸例えは塩酸、硫酸、スルホン酸、磷酸等の酸を用いる事により生成する酸付加塩等が挙げられる。

（B）化学式（III）の化合物が塩基性化合物であるとき、その薬理学的に許容される塩が薬剤学的に許容されるアニオンを生じる酸例えは塩酸、硫酸、スルホン酸、磷酸等の酸を用いる事により生成する酸付加塩等が挙げられる。

特に、式（III）で表される化合物のうち、次式（III-I）で示す化合物はイヌ心筋梗塞モデルにおいて経口投与による有効性が報告されており（第75回日本薬理学会年会報告）、耐糖能異常が関与する疾患等において、本発明におけるキマーゼ阻害剤としての有用性が期待し得る。

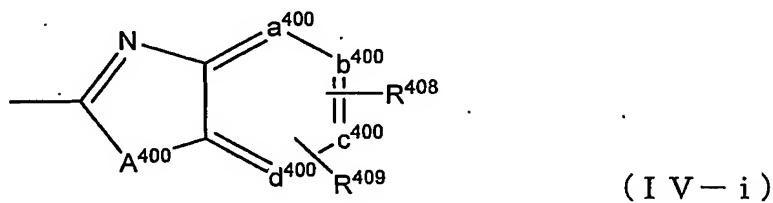


本発明のキマーゼ阻害剤として、下記式（IV）で示される国際公開第98/18794号パンフレットで開示されている化合物も挙げることができる。



式 (IV) において、R⁴⁰⁰は水素原子、アルキル、-CHO、-CONH₂、-CO
 R⁴⁰¹、-COOR⁴⁰¹、-CONHOR⁴⁰¹、-CONHR⁴⁰¹、-CONR⁴⁰¹R⁴⁰
 5 1'、-CONHSO₂R⁴⁰¹、-COSR⁴⁰¹、-COCOR⁴⁰²、-COCOOR⁴⁰²、
 -CONHCOOR⁴⁰²、-COCONR⁴⁰³R⁴⁰⁴、-CSX₄₀₀R⁴⁰¹、-SO₂
 WR⁴⁰¹、-SO₂NR⁴⁰¹R⁴⁰¹、または-SO₂E⁴⁰⁰ (上記式中、R⁴⁰¹、R⁴⁰¹'は
 同一または異なっていてもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロア
 ルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアル
 10 キル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、R⁴⁰²、R⁴⁰³、R⁴⁰⁴
 は同一または異なっていてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキルまたはアリール
 アルキルを示し、また-NR⁴⁰³R⁴⁰⁴は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、
 X⁴⁰⁰は単結合、-NH-、-O-または-S-を示し、W⁴⁰⁰は単結合、-NH-、
 -NHCO-、-NHCOO-または-NHCONH-を示し、E⁴⁰⁰は水酸基または
 15 アミノを示す) を示し、R⁴⁰⁵、R⁴⁰⁶、R⁴⁰⁷は同一または異なっていてもよくそれ
 ぞれ独立して水素原子またはアルキルを示すか、またはR⁴⁰⁵、R⁴⁰⁶、R⁴⁰⁷のうち
 1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロア
 リールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素原子を示し、M⁴⁰⁰は

炭素原子または窒素原子を示し、但し、 M^{400} が窒素原子である場合は R^{406} は存在せず、 Y^{400} はシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、 Z^{400} は式 (IV-i)、式 (IV-ii)、又は式 (IV-iii)



5



{式中、 R^{408} 、 R^{409} は同一または異なっていてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{410}R^{410}'$ 、 $-NHSO_2R$ 、 $^{410}-OR^{410}$ 、 $-COOR^{410}$ 、 $-CONHSO_2R^{410}$ または $-CONR^{410}R^{410}'$ (R^{410} 、 R^{410}' は同一または異なっていてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはトリフルオロメチルを示し、また $-NR^{410}R^{410}'$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい) を示し、 A^{400} は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{412}-$ (R^{412} は水素原子、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す) を示し、 a^{400} 、 b^{400} 、 c^{400} 、 d^{400} は全て炭素原子で

あるか、またはいずれかひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示す} で表される基を示し、nは0または1を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、

5 ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩である。

また、式 (IV) においてY⁴⁰⁰が置換基を有していてもよいアリール、Z⁴⁰⁰が式

(IV-i) で表される基、R⁴⁰⁵、R⁴⁰⁶、R⁴⁰⁷のうち1つが置換基を有していて

10 もよいアリール、残りが水素原子であり、但しMが窒素原子の場合はR⁴⁰⁶は存在しないもの、あるいは2-[2-[2-[5-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル]アセタミド]-3-フェニルプロピオンイル]ベンゾキサゾール-5-カルボキシリックアシッドメチルエステル又は2-[2-[5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル]アセタミド]-3-フェニルプロピオンイル]ベンゾキサゾール-5-カルボキシリックアシッドメチルエステル (2-[2-[5-Amino-2-(4-fluorophenyl)-6-oxo-1, 6-dihydroimidine-1-yl]acetamido]-3-phenylpropionyl) benzoxazole-5-carboxylic acid methyl ester) である複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩もキマーゼ阻害剤として挙げられる。

式 (IV) において、各語は以下のように定義される。

R^{400} 、 R^{401} 、 $R^{401'}$ 、 $R^{402} \sim R^{410}$ 、 $R^{410'}$ 、 R^{412} におけるアルキルとは、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、インペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。

5 R^{401} 、 $R^{401'}$ 、 R^{410} 、 $R^{410'}$ 、 R^{412} 、 Y^{400} におけるシクロアルキルとは、好ましくは炭素数3～7で、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

R^{401} 、 $R^{401'}$ 、 R^{410} 、 $R^{410'}$ 、 R^{412} におけるシクロアルキルアルキルとは、そのシクロアルキル部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばシクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、3-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。

R^{401} 、 $R^{401'}$ 、 $R^{405} \sim R^{410}$ 、 $R^{410'}$ 、 Y^{400} におけるアリールとは、好ましくはフェニル、ナフチル、またはオルト融合した二環式の基で8～10個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるもの（例えばインデニル等）等が挙げられる。

R^{401} 、 $R^{401'}$ 、 $R^{402} \sim R^{410}$ 、 $R^{410'}$ におけるアリールアルキルとは、そのアリール部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル等が挙げられる。

$R^{405} \sim R^{407}$ におけるアリールアルケニルとは、そのアリール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数2～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例

えばスチリル、3-フェニル-2-プロペニル、4-フェニル-3-ブテニル、5-フェニル-4-ペンテニル、6-フェニル-5-ヘキセニル、3-(1-ナフチル)-2-プロペニル、4-(2-ナフチル)-3-ブテニル等が挙げられる。

R^{401} 、 $R^{401'}$ 、 $R^{405} \sim R^{410}$ 、 $R^{410'}$ 、 Y^{400} におけるヘテロアリールとは、好

5 ましくは炭素原子および1～4個のヘテロ原子(酸素原子、硫黄原子または窒素原子)を有する5～6員環基、またはそれから誘導される8～10個の環原子を有するオルト融合した二環式ヘテロアリール、特にベンズ誘導体、もしくはプロペニレン、トリメチレンもしくはテトラメチレン基をそれに融合して導かれるもの、ならびにその安定なN-オキシド等が挙げられる。例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、1,3,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、イソイソドリル、インドリル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾキサジニル等が挙げられる。

R^{401} 、 $R^{401'}$ 、 $R^{405} \sim R^{410}$ 、 $R^{410'}$ におけるヘテロアリールアルキルとは、そ

のヘテロアリール部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で20直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピロリ

ル) プロピル等が挙げられる。

$R^{405} \sim R^{407}$ におけるヘテロアリールアルケニルとは、そのヘテロアリール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数2～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば2-(2-ピリジル)エテニル、3-(2-ピリジル)-2-プロペニル、4-(3-ピリジル)-3-ブテニル、5-(2-ピロリル)-4-ペンテニル、6-(2-チエニル)-5-ヘキセニル等が挙げられる。 R^{401} 、 $R^{401'}$ で表されるヘテロサイクルとは、炭素原子および1～4個のヘテロ原子(酸素原子、硫黄原子または窒素原子)を有する4～6員環基で、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、オキソチオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサシクロヘキシリ等が挙げられる。

$-NR^{403}R^{404}$ 、 $-NR^{410}R^{410'}$ で表されるヘテロサイクルとは、炭素原子および少なくとも1個の窒素原子を有しさらに他のヘテロ原子(酸素原子または硫黄原子)を有していてもよい4～6員環基で、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ等が挙げられる。

R^{401} 、 $R^{401'}$ におけるヘテロサイクルアルキルとは、そのヘテロサイクル部は上記(R^{401} 、 $R^{401'}$)と同様のもの等が挙げられ、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばアゼチジニルエチル、ピロリジニルプロピル、ピペリジニルメチル、ピペリジノエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルプロピル、モルホリノメチル、チオモルホリニルエチル、オキソチオモルホリニルエチル、ジオキソチオモルホリニルエチル、テトラヒドロピラニルプロピル、ジオキサシクロヘ

キシリメチル等が挙げられる。

R^{408} 、 R^{409} におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

なお、上記置換基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、以下に示す1個以上の置換基によってそれぞれ置換されていてもよい。

これら置換基の置換基としては、例えば、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、アリールアルキル、 $-COOR^{400a}$ 、 $-CH_2COOR^{400a}$ 、 $-$

OCH_2COOR^{400a} 、 $-CONR^{400b}R^{400c}$ 、 $-CH_2CONR^{400b}R^{400c}$ 、 $-OCH_2CONR^{400b}R^{400c}$ 、 $-COO(CH_2)_2NR^{400e}R^{400f}$ 、 $-SO_2T^{401}$ 、 $-CONR^{400d}SO_2T^{401}$ 、 $-NR^{400e}R^{400f}$ 、 $-NR^{400g}CHO$ 、 $-NR^{400g}C$
 OT^{402} 、 $-NR^{400g}COOT^{402}$ 、 $-NR^{400h}CQ^{400N}R^{400i}R^{400j}$ 、 $-NR^{400k}SO_2T^{403}$ 、 $-SO_2NR^{401}R^{400m}$ 、 $-SO_2NR^{400n}COT^{404}$ 等が挙げられる。

ここで、上記置換基の置換基において、ハロゲン、アルキル、アリールアルキルは前述と同様のものが挙げられる。アルコキシは、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシリオキシ等が挙げられる。アルキルチオは、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペニチルチオ、ヘキシリチオ等が挙げられる。

アシルオキシは、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキ

シ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等が挙げられる。

また、 $R^{400a} \sim R^{400n}$ は、水素原子、アルキル（前述と同様）、アリールアルキル（前述と同様）を示す。なお、 $-NR^{400b}R^{400c}$ 、 $-NR^{400e}R^{400f}$ 、 $-NR^{400i}$ 、 $-NR^{401}R^{400m}$ は一緒になってヘテロサイクル（前述の $-NR^{403}R^{404}$ および $-NR^{410}R^{410}$ で例示されたものと同様であり、これは上述の置換基により置換されていてもよい）を示してもよく、さらに $-NR^{400e}R^{400f}$ は=Oを有するヘテロサイクル（例えば2-ピロリジノン-1-イル、スクシンイミド、オキサゾリジン-2-オン-3-イル、2-ベンゾキサゾリノン-3-イル、フタルイミド、シス-ヘキサヒドロフタルイミド等）を示すこともできる。 $T^{401} \sim T^{404}$ は、前述の R^{401} と同様の基を示し、これは上述の置換基により置換されていてもよい。 Q^{400} は=Oまたは=Sを示す。

化合物（IV）は、 $-(CH_2)_n-Y^{400}$ 基が結合している不斉炭素原子により、光学活性体およびラセミ体として存在することができるが、当該ラセミ体は自体公知の手法により各光学活性体に分離することができる。また、これらの化合物がさらに付加的的な不斉炭素原子を有している場合には、その化合物はジアステレオマー混合物として、もしくは単一のジアステレオマーとして存在することができるが、これらもまた自体公知の手法により各々分離することができる。

化合物（IV）は多形（polymorphism）を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として存在することができ、さらに、溶媒和物（例えば、ケトン溶媒和物、水和物等）として存在することができる。

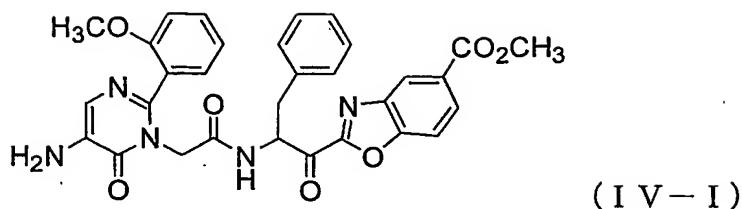
従って、本発明は、上記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形体、互変異性体、溶媒和物、およびそれらの任意の混合物等を包含するものである。

化合物 (IV) が酸性化合物の場合、その薬理学上許容されうる塩としては、アルカリ金属塩（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム等との塩）、アルミニウム塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩（例えば、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、トリエタノールアミン等との塩）等が挙げられる。

化合物 (IV) が塩基性化合物の場合、その薬理学上許容されうる塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）等が挙げられる。

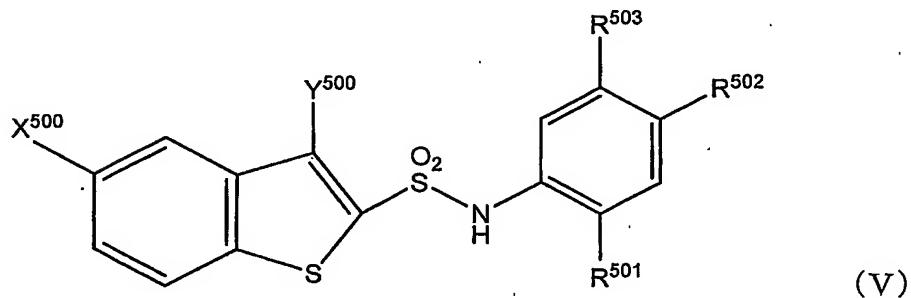
化合物 (IV) において、好ましい化合物としては、式 (IV) において Y^{400} が置換基を有していてもよいアリールである化合物；式 (IV) において Z が式 (IV-i) である化合物；式 (IV) において R^{405} 、 R^{406} 、 R^{407} のうち 1 つが置換基を有していてもよいアリール、残りが水素原子である化合物（但し M^{400} が窒素原子の場合は R^{406} は存在しない）等が挙げられる。

式 IV で表される化合物のうち、次の式 (IV-I) で表される化合物は、経口投与によるキマーゼ阻害活性がマウスアレルギーモデル等で報告されており（国際公開第 00/51640 号パンフレット、J. Med. Chem., 2001, 44巻、128 頁）、耐糖能異常に関与する各種疾患において、本発明におけるキマーゼ阻害剤の効果を期待し得る。

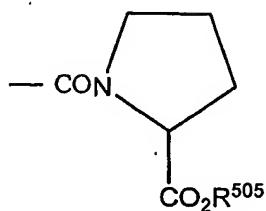


現在のところ上述した以外にも、多くのキマーゼ阻害剤が報告されている。それらい
ずれも、本発明におけるキマーゼ阻害剤として用いることにより、耐糖能異常やこれに
伴う各種疾患において有用な可能性を有する。

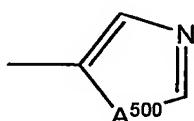
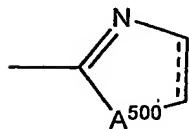
5 例えは、WO 02/22595に記載の式(V)で表される化合物を挙げることがで
きる。



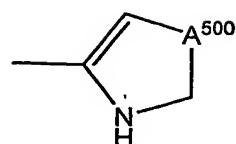
10 [式中、X⁵⁰⁰は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を、Y⁵⁰⁰は低級アルキ
ル基を、R⁵⁰¹及びR⁵⁰²はそれぞれ異なっていてもよく、水素原子、低級アルコキシ
カルボニル基、低級アルキルスルホニル基、ベンゾイル基、炭素数1～4個のアシル基、
低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルメチルチオアセチル基、ニトロ基、-C
ONHR⁵⁰⁴ (式中、R⁵⁰⁴は水素原子、低級アルコキシカルボニルメチル基、カルボ
15 キシメチル基又は-CH(CH₂OH)COOR⁵⁰⁵ (式中、R⁵⁰⁵は水素原子又は低級
アルキル基を示す。)を示す)、



で表される基（式中、R⁵⁰⁵は前記と同義である）、CO₂R⁵⁰⁵（式中、R⁵⁰⁵は前記と同義である）で置換されていてもよい



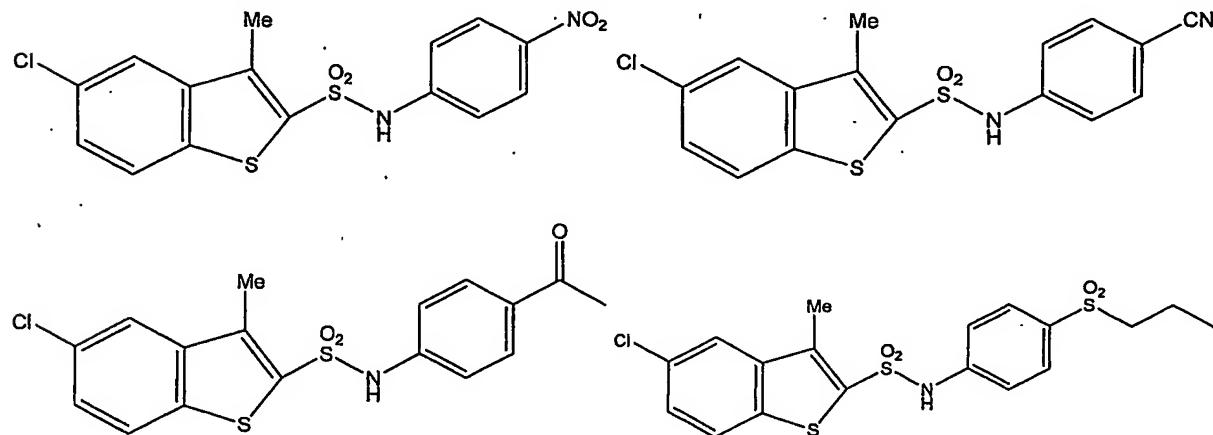
又は



5

（A⁵⁰⁰は、O、S又はNHを、点線部分は単結合又は二重結合を示す）で表される單環複素環基、ヒドロキシ低級アルキル基又はシアノ基（ただし、R⁵⁰¹とR⁵⁰²は同時に水素原子ではない）、R⁵⁰³は水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す]により表されるN置換ベンゾチオフェンスルホニアミド誘導体（ただし、式

10



で示される化合物を除く）又はその塩である。

式 (V) において、各語は以下のように定義される。

X^{500} のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、なかでもフッ素原子又は塩素原子が好ましい。 X^{500} の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基又はtert-ブチル基が挙げられ、なかでもメチル基又はエチル基が好ましい。

Y^{500} の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基又はtert-ブチル基が挙げられ、なかでもメチル基又はエチル基が好ましい。

10 R^{501} 及び R^{502} の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基が挙げられ、なかでもメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、又はtert-ブトキシカルボニル基が好ましい。

15 R^{501} 及び R^{502} の低級アルキルスルホニル基としては、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、イソプロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、イソブタ_nsルホニル基、sec-ブタンスルホニル基又はtert-ブタ_nsルホニル基が挙げられ、なかでもメタンスルホニル基又はエタンスルホニル基が好ましい。

20 R^{501} 及び R^{502} の炭素数 1 ~ 4 個のアシル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基又はイソブチリル基が挙げられ、なかでもアセチル

基が好ましい。

R^{501} 、 R^{502} 及び R^{503} の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*一ブトキシ基又は*tert*一ブトキシ基が挙げられ、なかでもメトキシ基又はエトキシ基が好ましい。

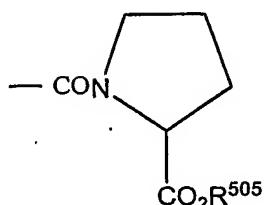
R^{501} 及び R^{502} の低級アルコキシカルボニルメチルチオアセチル基としては、例えばメトキシカルボニルメチルチオアセチル基、エトキシカルボニルメチルチオアセチル基、プロポキシカルボニルメチルチオアセチル基、イソプロポキシカルボニルメチルチオアセチル基、ブトキシカルボニルメチルチオアセチル基、イソブトキシカルボニルメチルチオアセチル基、*sec*一ブトキシカルボニルメチルチオアセチル基又は*tert*一ブトキシカルボニルメチルチオアセチル基が挙げられ、なかでもメトキシカルボニルメチルチオアセチル基又はエトキシカルボニルメチルチオアセチル基が好ましい。

R^{501} 及び R^{502} の $-CONHR^{504}$ の場合、 R^{504} の低級アルコキシカルボニルメチル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、*sec*一ブトキシカルボニルメチル基又は*tert*一ブトキシカルボニルメチル基が挙げられ、なかでもメトキシカルボニルメチル基又はエトキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基が好ましい。

R^{501} 及び R^{502} が $-CONHR^{504}$ であり、 R^{504} が $-CH(CH_2OH)COOR^5$ ⁰⁵基である場合の R^{505} の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*一ブチル基又は*tert*一

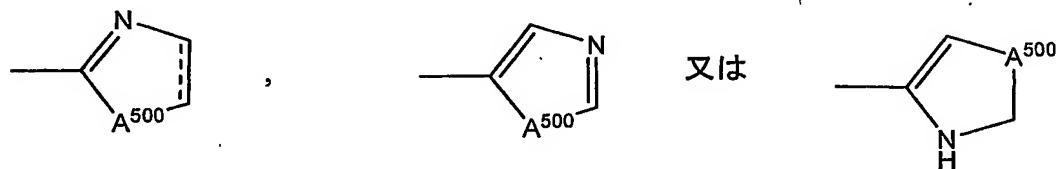
ブチル基が挙げられ、なかでもメチル基又はエチル基が好ましい。

R^{501} 及び R^{502} が

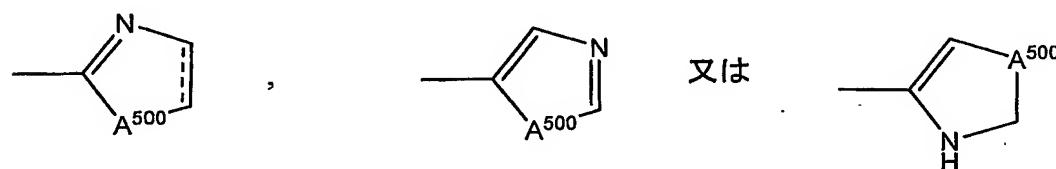


で表される基であり、 R^{505} が低級アルキル基である場合は上記と同様である。

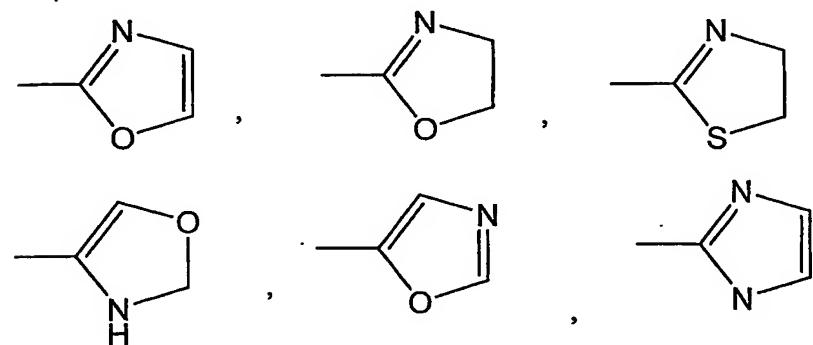
5 R^{501} 及び R^{502} が、 CO_2R^{505} で置換されていてもよい



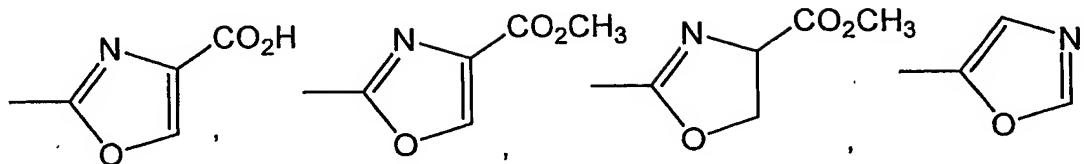
で表される単環複素環基である場合において、 R^{505} の低級アルキル基は上記と同様であり、で置換されていてもよい



10 (A^{500} は、O、S又はNHを、点線部分は単結合又は二重結合を示す) で表される単環複素環基は、例えば、



が挙げられる。具体的には、



が好ましく、またこれらの置換基は R^{502} として置換されていることが好ましい。また、

このとき、 R^{501} がメタンスルホニル基であり、 R^{503} が水素原子であることが、さら

に好ましい。

R^{501} 及び R^{502} のヒドロキシ低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等の炭素数 1 ~ 4 個の直鎖状又は分枝状のヒドロキシ低級アルキル基が挙げられ、なかでもヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基が好ましい。

R^{503} の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基又はtert-ブチル基が挙げられ、なかでもメチル基又はエチル基が好ましい。

なお、具体的な化合物の例としては、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエートナトリウム塩、イソプロピル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 (4-ベンゾイル-2-メタンスルホニルフ

エニル) アミド、エチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、tert-ブチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-エタンスルホニルベンゾエート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-5-メタンスルホニル-2-メチルベンゾエート、ジメチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) イソフタレート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メチルベンゾエート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-ニトロベンゾエート、エチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) ベンゾエート、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (2,4-ジメタンスルホニルフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-ニトロフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-ヒドロキシメチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-ベンゾイルフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (2-メタンスルホニルフェニル) アミド、メチル 4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、メチル 4-(5-メチル-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、5-フルオロ-3-メチル

ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、メチル 4- (3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート、2- [4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸メチル、2- [4- (5-フルオロー-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸メチル、2- [4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸、2- [4- (5-フルオロー-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸、2- [4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸2ナトリウム塩、2- [4- (5-フルオロー-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸2ナトリウム塩、2- [4- (5-フルオロー-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スルホニアミド-3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸 (2- [4- (5-fluoro-3-methylbenzo [b] thiophene-2-yl) sulfonylamide-3-methanesulfonylphenyl] oxazole-4-carboxylic acid) が挙げられる。

また、4- [1- { [ビス- (4-メチルフェニル) メチル] -カルバモイル] -3- (2-エトキシ-ベンジル) -4-オキソ-アゼチジン-2-イルオキシ] -ベンゾイックアシッド (4- [1- { [bis- (4-Methyl-phenyl) -

methy1]-carbamoyl}-3-(2-ethoxy-benzyl)-4-oxo-azetidine-2-yl oxy]-benzoic acid)や、
2-(5-ホルミルアミノ-6-オキソ-2-フェニル-1、6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-N-[{3, 4-ジオキソ-1-フェニル-7-(2-ピリジルオキシ)-2-ヘプチル]アセトアミド (2-(5-Formylamino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydropyrimidine-1-yl)-N-[{3, 4-dioxo-1-phenyl-7-(2-pyridyl oxy)}-2-heptyl] acetamide) もキマーゼ阻害剤として挙げられる。

また、上記以外に既に提案されているキマーゼ阻害剤としては、例えば、国際公開第01/32214号パンフレット、国際公開第02/18378号パンフレット、国際公開第01/12226号パンフレット、国際公開第01/32621号パンフレット、特開平10-87493号公報、特開平11-1479号公報、特開平10-251239号公報、特開平8-208654号公報、特開2001-97957号公報、特開2000-95770号公報等に開示されているものがある。

本発明で用いるキマーゼ阻害剤は、ヒトキマーゼ活性を阻害するものであればよい。具体的には、以下に記載する IC_{50} の測定方法 (A) において、 IC_{50} が 1000nM 以下が好ましく、より好ましくは 500nM 以下、さらにより好ましくは 100nM 以下、そのうえにより好ましくは 10nM 以下である。

IC_{50} の測定方法 (A) とは、次の方法による。まず、組換えヒトマストセルキマーゼの調製は、組換えプロ型ヒトマストセルキマーゼは、浦田らの報告 (ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー第266巻、17173頁 (1991年) に従つて調製する。すなわちヒトマストセルキマーゼをコードする cDNA を含有する組換え

バキュロウイルスを感染させた昆虫細胞（Th 5）の培養液上清から、ヘパリンセファロースにより精製する。さらに村上らの報告（ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー第270巻、2218頁（1995年））に従って活性化した後、ヘパリンセファロースで精製して活性型ヒトマストセルキマーゼが得られる。次に、組換えヒトマストセルキマーゼの酵素活性阻害測定を行う。上記の1～5ngの活性型ヒトマストセルキマーゼを含む50μlのバッファーA（0.5～3.0M NaCl、50mMトリス塩酸、pH 8.0）にキマーゼ阻害化合物を含むDMSO溶液2μlを加えた後、基質として0.5mMスクシニルアラニルヒスチジループロリュフェニルアラニルパラニトロアニリドを含む50μlのバッファーAを加え、室温にて5分間反応させる。405nmの吸光度の経時変化を測定して、阻害活性を調べられる。この方法は、国際公開第01/53291号パンフレットの実施例16及び実施例17と同じである。

IC₅₀の測定方法としては、その他に、国際公開第01/53272号パンフレットの実施例19と20、国際公開第00/03997号パンフレットの実施例22と23、国際公開第00/005204号パンフレット記載の試験例1の方法、国際公開第98/009949号パンフレットの試験例1の方法、又は国際公開第98/018794号パンフレット実験例1記載の方法などがある。これらの場合で、それぞれの公報に記載の化合物は、キマーゼ阻害活性があることが確認されている。

また、本発明のキマーゼ阻害剤を有効成分とする耐糖能異常改善剤は、他の耐糖能異常改善剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病及び/又は糖尿病合併症治療剤と併用してもよく、併用によって相乗効果が期待できることもある。併用する薬剤としては、例え

ば、耐糖能異常を改善するロシグリタゾン、ピオグリタゾンなどのPPAR γ アゴニスト等が挙げられる。

また、ACE依存あるいは非ACE依存といったアンジオテンシンIIの産生経路にかかわらず、アンジオテンシンIIの主要な作用を抑制するAT1受容体拮抗剤がインスリン抵抗性改善作用を示すこと（エフェクト オブ アンジオテンシン レセプター アンタゴニスト アンド アンジオテンシン コンバーティング エンザイム インヒビター オン インスリン センシティビティー イン フルクトース- フェド ハイパーテンシブ ラッツ アンド エッセンシャル ハイパーテンシブズ（Effects of angiotensin receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor on insulin sensitivity in fructose-fed hypertensive rats and essential hypertensive rats））アメリカン・ジャーナルオブ ハイパーテンション（American Journal of Hypertension）、（アメリカ）1995年 8巻、4パート1号、p. 353）、大規模臨床試験において、高血圧治療薬のACE阻害剤であるカプトプリル（CARPP臨床試験）やラミプリル（HOPE試験）又はAT1受容体拮抗剤であるロサルタン（LIFE臨床試験）が糖尿病の新規発症を抑制すること（「カルディオバスキュラー モービディティ アンド モータリティ イン ザ ロサルタン インターベンション フォー エンドポイント リダクション イン ハイパーテンション スタディ（ライフ）：ア ランダマイズド トライアル アゲインスト アテノロール（Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For E

n d p o i n t r e d u c t i o n i n h y p e r t e n s i o n s t u d y

(LIFE) : a randomised trial against atenolol

1)」ランセット (Lancet)、(アメリカ) 2002年 359巻、9311号、
p. 995)、ACE阻害薬のイミダプリルは1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症での適用
5 を取得したこと等の報告から、本発明の薬剤に加え、これらのACE阻害剤等の薬剤を
併用することも好ましい。

本発明における薬剤は、キマーゼ阻害剤を有効成分として含有していればよく、どのような形態の薬剤であっても構わない。

薬剤の形態としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、又
10 はカプセル剤等の剤型がある。薬剤の形態は、固体又は液体同士でもよいし、固体と液
体でも良いし、特に限定されない。投与方法としては、経口又は非経口であってもよい。

本発明におけるキマーゼ阻害剤のなかで、式 (I) で表されるベンズイミダゾール誘導体は、製薬学的に許容される担体とともに医薬組成物として、該医薬組成物を種々の
剤型に成型して経口あるいは非経口によって投与されることが好ましい。

15 本発明の医薬組成物の剤型としては、以下のようなものが挙げられる。例えば経口投
与剤の場合は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、又はカプセル
剤等の剤型が挙げられる。

ここで、錠剤の成型方法としては、賦形剤、結合剤、及び／又は崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成型することができる。丸剤、顆粒剤、又
20 は散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。
液剤、懸濁剤、又はシロップ剤の成型方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、
水、及び／又は植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。カプセル剤

の成型方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等を、ゼラチン等のカプセルに充填することによって成型することができる。

【実施例】

本発明を以下に実施例によって具体的に説明する。しかし、本発明の範囲はこれらの
5 実施例によっていかなる意味においても制限されない。

【実施例 1】

耐糖能異常の改善作用

22週令の野性型マウス (C57Black) (Wild)、TGM (ヒトキマーゼ遺伝子発現マウス)、及び10週令より12週間継続してキマーゼ阻害剤 (Chymase Inhibitor: ChI)、化合物番号58の硫酸塩、化合物58のIC₅₀ = 1 nM以上10 nM以下) を0. 1%混餌によって投与したTGM (TGM/ChI) の3群を一晩絶食状態に置き、1. 5 g/kg グルコースを経口投与、60分後の血中グルコース濃度とインスリン濃度を測定した。

結果：

15 糖負荷後60分での血中グルコース濃度は、Wild: 119 ± 20 mg/dl, TGM: 181 ± 22 mg/dl, TGM/ChI: 134 ± 18 mg/dl† (mean ± S. D, *p < 0. 01 v. s Wild, p = 0. 01 v. s TGM) となり、糖負荷後のTGMで有意な血中グルコース濃度の上昇を認めたが、ChIの投与によりこれを有意に抑制した (図1)。

20 一方、同時点での血中インスリン濃度は、Wild: 386 ± 97 ng/l, TGM: 809 ± 288 ng/l, TGM/ChI: 425 ± 158 ng/l (mean ±

S. D) となり、グルコース濃度同様TGMで有意な高値となったが、Ch I の投与により有意な抑制を示した(図2)。

ヒトキマーゼ遺伝子発現マウスは野生型マウスと比較すると、血糖値ならびに血中インスリン値が有意に高く、ヒトキマーゼの発現によって耐糖能異常が引き起こされることが明らかとなった。また、キマーゼ阻害薬投与によって血糖値ならびに血中インスリン値は顕著に低下し、耐糖能異常を改善することが明らかとなった。したがって、本発明で用いるキマーゼ阻害剤は、ヒトキマーゼによって誘発される耐糖能異常に関与する各種疾患の予防及び／又は治療に用いられる臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害物質であることが明らかとなった。

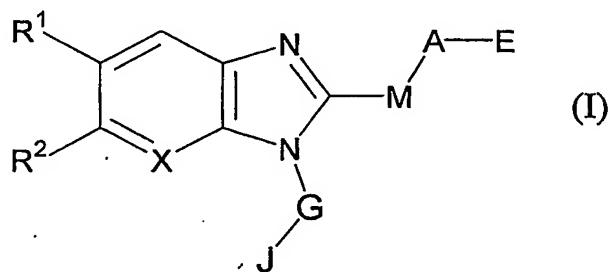
10

産業上の利用可能性

本発明のキマーゼ阻害剤を含有する薬剤によって、耐糖能異常の改善、あるいは耐糖能異常に起因する疾患、糖尿病及び／又は糖尿病合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、15 心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎不全、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、肥満症等が予防及び／又は治療される。

請求の範囲

1. キマーゼ阻害剤を有効成分とする耐糖能異常改善剤。
2. キマーゼ阻害剤を有効成分とする耐糖能異常に起因する疾患の予防剤及び／又は治療剤。
3. 耐糖能異常に起因する疾患が、糖尿病及び／又は糖尿病合併症である請求の範囲第2項に記載の予防剤及び／又は治療剤。
4. 糖尿病合併症が、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎不全、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、又は肥満症である請求の範囲第3項に記載の予防剤及び／又は治療剤。
5. 糖尿病合併症が、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、又は糖尿病性末梢神経障害である請求の範囲第3項に記載の予防剤及び／又は治療剤。
6. キマーゼ阻害剤が、耐糖能異常を改善する量で配合されている請求の範囲第1～5項のいずれか1項に記載の薬剤。
7. ACE阻害剤を含有する請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の薬剤。
8. キマーゼ阻害剤が下記式(I)で表される化合物である請求の範囲第1～7項のいずれか1項に記載の薬剤。



[式 (I) 中、R¹およびR²は、同時にもしくはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、またはR¹およびR²は一緒になって-O-CH₂-O-、-O-C H₂CH₂-O-、もしくは-CH₂CH₂CH₂-（この場合、その炭素原子は1つもしくは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。）を表す。；

Aは、置換もしくは無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基またはアルケニレン基を表し、途中に-O-、-S-、-SO₂-、-NR³-（ここで、R³は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）を一つもしくは複数個含んでいてもよい。これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、15 トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していくよい。ただし、式 (I) 中、Mが単結合でMに結合するAの炭素に水酸基とフェニル基が同時に置換する場合は除く。；

20 Eは、-COOR³、-SO₃R³、-CONHR³、-SO₂NHR³、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、または5-

オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基（ここで、R³は上記と同様のものを表す。）を表す。；

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表し、途中に-O-、-S-、-SO₂-、-NR³-（ここで、R³は上記定義と同じである。

5 これらの原子あるいは原子団が含まれる場合は、それらは直接ベンズイミダゾール環に結合することはない。）を一つもしくは複数個含んでいてもよい。かかるアルキレン基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、トリハロメチル基、

10 トリハロメトキシ基、フェニル基、またはオキソ基である。；

Mは、単結合または-S(O)_m-を表し、mは0～2の整数である。；

Jは、置換もしくは無置換の（酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4～10のヘテロアリール基）を表す。ただし、イミダゾール環、および無置換のピリジン環は除く。かかるヘテロアリール基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、COOR³基、または一つ以上のハ

ロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、環の任意の位置で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてよい。；
Xは、 $-\text{CH=}$ または窒素原子を表す。]

9. 式(1)において、

5 R¹及びR²が、同時にもしくはそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基

Aは、n-プロピレン基、

Eは、 $-\text{COOH}$ 、

Gは、メチレン基、

10 Mは、 $-\text{S-}$ 、

Jは、置換もしくは無置換のベンゾチエニル基又はインドリル基（置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、

15 直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、 COOR^3 基、又は一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、環の任意の位置で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換

20 していてよい。）、

Xは、 $-\text{CH=}$ である、請求の範囲第8項に記載の薬剤。

10. R^1 および R^2 が、同時にもしくはそれぞれ独立に水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、又は炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基である請求の範囲第 8 項又は 9 項に記載の薬剤。

11. R^1 および R^2 が、同時にもしくはそれぞれ独立に、水素原子、メチル基、又はメトキシ基である請求の範囲第 10 項に記載の薬剤。

12. J がベンズチエニル基である、請求の範囲第 8 ~ 11 項のいずれか 1 項に記載の薬剤。

13. J の置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基（隣接する 2 個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、トリハロメチル基である請求の範囲第 8 ~ 12 項のいずれか 1 項に記載の薬剤。

14. J の置換基が、F、C1、シアノ基、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基である請求の範囲第 13 項に記載の薬剤。

15. J の置換基がメチル基である請求の範囲第 14 項に記載の薬剤。

16. キマーゼ阻害剤が、

4-(1-((3-インドリル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸、

4-(1-((3-ベンゾ[b]チエニル)メチル)-5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸、

20 4-(1-((5-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メチル)-5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸、

4- (1- ((4-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) -5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) -ブタン酸、

4- (1- ((3-ベンゾ [b] チエニル) メチル) -5-シアノベンズイミダゾール-2-イルチオ) -ブタン酸、

5 4- (1- ((5-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) -6-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) -ブタン酸、

4- (1- ((4-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) -6-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) -ブタン酸、

4- (1- ((1, 5-ジメチルインドール-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((1-メチル-4-クロロインドール-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((1-メチル-4-フルオロインドール-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

15 4- (1- ((5-クロロベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((5-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((4-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((4-クロロベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((4, 6-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) ベンズ
イミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((1-メチルインドール-3-イル) メチル) -5, 6-ジメチルベンズ
イミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

5 4- (1- ((1, 4-ジメチルインドール-3-イル) メチル) -5, 6-ジメチル
ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((1-メチル-4-クロロインドール-3-イル) メチル) -5, 6-ジ
メチルベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) -5, 6-ジメチルベン
10 ズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((5-クロロベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) -5, 6-ジ
メチルベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((5-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) -5, 6-ジ
メチルベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

15 4- (1- ((4-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) -5, 6-ジ
メチルベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((1, 4-ジメチルインドール-3-イル) メチル) -5, 6-ジクロロ
ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) -5, 6-ジクロロベン
20 ズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2
-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) -5-メチルベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

4- (1- ((ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) -6-メチルベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

5 4- (1- ((1, 4-ジメチルインドール-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、

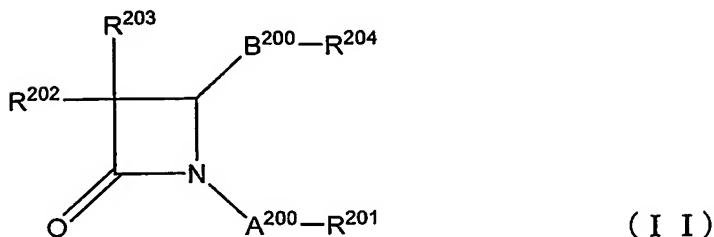
4- (1- ((1, 4-ジメチルインドール-3-イル) メチル) -5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸、又は

4- (1- ((1-メチル-4-クロロインドール-3-イル) メチル) -5-メトキ

10 シベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸である請求の範囲第1～7項のいずれか1項に記載の薬剤。

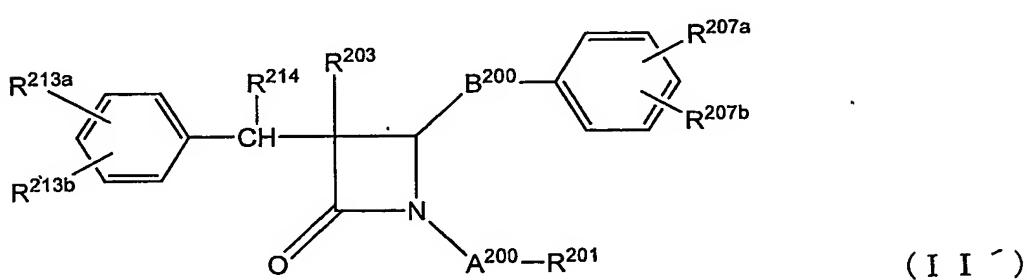
17. キマーゼ阻害剤が、4- (1- ((4-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸である請求の範囲第1～7項のいずれか1項に記載の薬剤。

15 18. キマーゼ阻害剤が下記式 (I I) で表される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物である請求の範囲第1～7項のいずれか1項に記載の薬剤。



[式 (II) 中、 A^{200} は単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONH-$ 一又は SO_2- であり、 R^{201} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル又は置換基を有していてもよいアリールであり、 A^{200} が単結合、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONH-$ 一又は SO_2- である場合、 R^{201} は水素であってもよく、 R^{202} 及び R^{203} は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、又は置換基を有していてもよいアリールであり、 B^{200} は単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 一又は SO_2- であり、 R^{204} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロ環であり、さらに B^{200} が単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ 一又は SO_2- である場合、置換基を有していてもよいアシルであってもよい。]

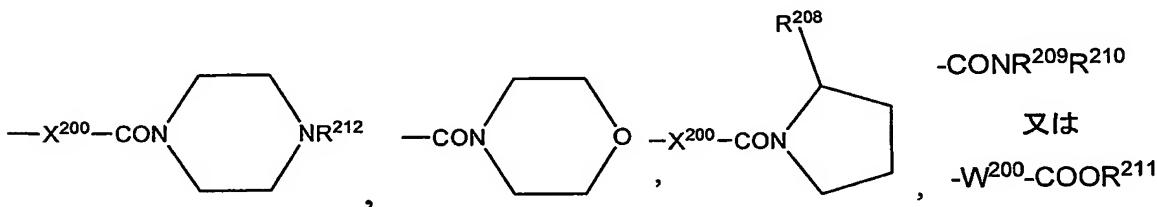
15 19. キマーゼ阻害剤が、式 (II') :



(式中、 A^{200} および R^{201} は式 (II) と同義であり、 R^{203} は水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、

置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、 R^{213a} および R^{213b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、 R^{214} は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、 R^{207a} は水素、

5 素、



(式中、 X^{200} および W^{200} は単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^{208} はメチルまたはカルバモイルであり、 R^{209} は水素または低級アルキルであり、 R^{210} は置換基（低級アルキルアミノ；ハロゲンで置換されていてもよいフェニル；カルボキシ；またはアリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル）を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、 R^{211} は水素または置換基（低級アルキルアミノ；アシルオキシ；ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル；ヘテロ環）を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{212} は炭素数1～3のアルキルまたはシクロヘキシルである）

10 であり、 R^{207b} は水素であり、 B^{200} はOまたはSである)

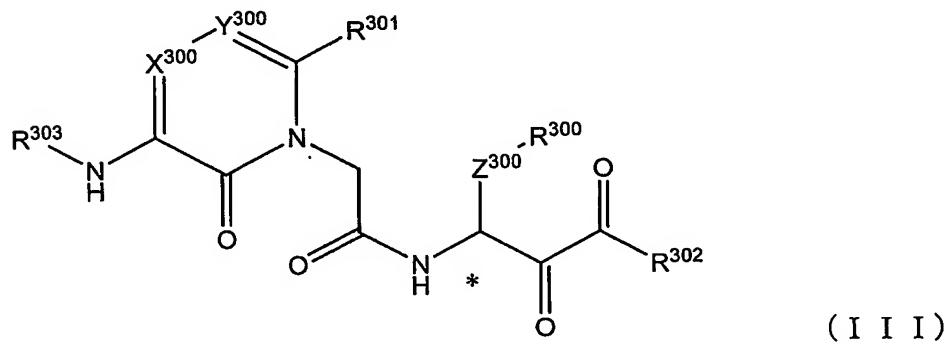
で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物である請求の範囲第18項に記載の薬剤。

15

20

20. キマーゼ阻害剤が、4-[1-[N-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]カルバモイル]-3-(2-エトキシベンジル)-4-オキソーアゼチジン-2-イルオキシ]ベンゾイックアシッド若しくは4-[1-{[ビス-(4-メトキシフェニル)-メチル]-カルバモイル}-3-(2-エトキシベンジル)-4-オキソーアゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩又はそれらの水和物である請求の範囲第18項に記載の薬剤。

21. キマーゼ阻害剤が、下記の化学式(I I I)で表される新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩である請求の範囲第1~7項のいずれか1項に記載の薬剤。



10

[式中、R³⁰⁰はフェニル基であり、その環上には下記に定義される基A³⁰⁰から選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある(基A³⁰⁰；基A³⁰⁰はハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲノ置換低級アルキル基を示す。)。

R³⁰¹は(I I I-i)アリール、(I I I-i i)ヘテロアリールまたは(I I I-i i i)C_{1~6}の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基A³⁰⁰について定義された置換基を1つまたはそれ以上有することがある；またはR³⁰⁰

¹は前記 (III-i) ~ (III-iii) の基上に OR^{300a} 、 $COOR^{300a}$ 、 C
 $ONR^{300b}R^{300c}$ 、 $NR^{300b}R^{300c}$ 、 $NR^{300b}CHO$ 、 $NR^{300b}COR^{300a}$ 、 SO
 $_2OR^{300a}$ 、 SO_2R^{300a} 、 $CONR^{300b}SO_2R^{300a}$ および $P(O)(OR^{300a})_2$
 よりなる基 B^{300} から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある (こ
 5 の中で、 $R^{300a} \sim R^{300c}$ は独立に水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル；また
 は $R^{300a} \sim R^{300c}$ は独立にアリール (C 1 ~ 7) アルキル、ヘテロアリール (C 1 ~
 7) アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘ
 テロアリールの環上には前記に定義された基 A から選択される 1 つまたはそれ以上、通
 常 1 ないし 3 個の置換基を有する事がある。また置換低級アルキルは置換基としてハロ
 10 ゲン、ニトロ、水酸基から選ばれる原子または基を 1 ないし 3 個有する。) ；あるいは
 R^{301} は前記 (III-i) ~ (III-iii) の基上に下記に定義される環状基 G
 300 を、置換基として一つまたはそれ以上有する場合がある (環状基 G^{300} ; 環状基 G
 は酸素原子または窒素原子を 1 ないし 3 の範囲で含む 5 または 6 員環からなる複素環基
 を示し、置換基を有しても良い。)。
 15 R^{302} は (C 1 ~ 8) アルキル、アリール (C 1 ~ 7) アルキル、ヘテロアリール (C
 1 ~ 7) アルキル、アリール、；または R^{302} は前記に定義された基 B^{300} もしくは基
 B^{300} を置換基として有する (C 1 ~ 8) アルキル；あるいは前記に定義された環状基
 G^{300} を置換基として有する (C 1 ~ 8) アルキルを示す。
 R^{303} は水素；または R^{303} は (i) $D^{300} (CH_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii) $D^{300} \cdot C$
 20 $O \cdot E^{300} \cdot CO$ あるいは (iii) $D^{300} \cdot SO_2 \cdot E^{300} \cdot CO$ であるアシル基、；
 または R^3 は $D^{300} (CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ あるいは $D^{300} \cdot CO \cdot E^{300} \cdot SO_2$ である
 スルホニル基 (ここで基 D^{300} は水素、C 1 ~ 6 の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキ

ル基、アリール基、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルコキシ、アミノ、低級アルコキシアミノ、ハロゲノ低級アルキルアミノ、 $R^{300b}R^{300c}N$ 、 $R^{300b}R^{300c}N \cdot O$ 、 $R^{300a}O$ 、 R^{300a} 、 $R^{300a}OCO$ 、 $R^{300b}R^{300c}NCO$ 、 $R^{300a}SO_2N$ R^{300b} 、 $R^{300a}S$ 、および前記に定義された環状基 G^{300} を示す。また基 E^{300} は炭素
5 数1ないし6の2価の架橋基を示す。) ; または R^{303} は基 $R^{300b}R^{300c}NCO$ で示
されるウレア基; または R^{303} は、 $R^{300b}R^{300c}N \cdot CS$ で示されるチオウレア; ま
たは R^{303} は R^{300a} である。

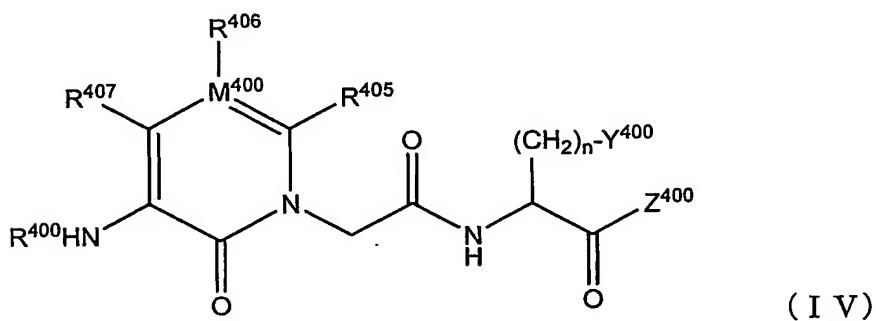
X^{300} および Y^{300} は、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、 $R^{300a} \sim R^{300c}$ で表される基で置換されていてもよい。
10 Z^{300} はポリメチレン基を示し、ポリメチレン基上の水素原子は独立に R^{300a} 、 R^{300b} で置換されてもよい。]

22. 式 (III) において、 R^{300} は無置換フェニル基、 R^{301} は無置換フェニル基、
15 R^{302} は無置換の (C 1 ~ 8) アルキルまたは置換基としてピロリジン-1-イル、ピ
リジルオキシ、2-オキソ-1、2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリミジルオキシ、
ピラジルオキシ、ピリダジルオキシまたは低級アルキル置換ピペラジン-1-イルまた
は低級アルキル置換ピペラジン-1-イルカルボニルから選ばれる基を有する (C 1 ~
8) アルキル基、 X は無置換炭素原子、 Y は窒素原子、 Z は $-CH_2-$ である請求の範
囲第 21 項に記載の薬剤。

23. キマーゼ阻害剤が、2-(5-アミノまたはt-ブチルオキシカルボニルアミノ
20 またはベンジルスルホニルアミノまたはホルミルアミノまたはベンジルアミノスルホニ
ルアミノまたは4-ピリジルメチルオキシカルボニルアミノまたはアセチルアミノ-6
-オキソ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -N- {2, 3 -

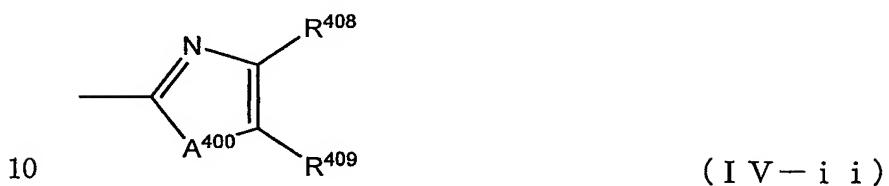
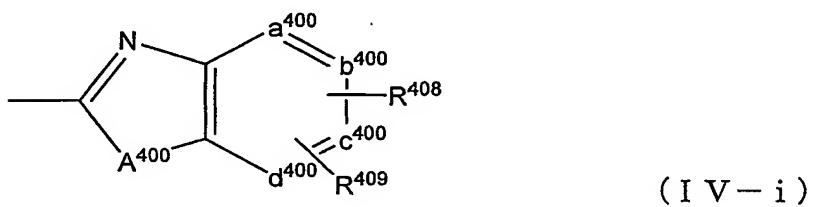
ジオキソ-6-(2-ピリジルオキシ)-1-フェニルメチル}ヘキシルアセトアミド
又はN-[1-ベンジル-2,3-ジオキソ-6-(2-ピリジルオキシ)ヘキシル]-
-2-[5-(ホルミルアミノ)-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロピリ
ミジン-1-イル]アセタミドである請求の範囲第21項に記載の薬剤。

5 24. キマーゼ阻害剤が、式 (IV)



式 (IV)において、R⁴⁰⁰は水素原子、アルキル、-CHO、-CONH₂、-CO
R⁴⁰¹、-COOR⁴⁰¹、-CONHOR⁴⁰¹、-CONHR⁴⁰¹、-CONR⁴⁰¹R⁴⁰¹
10 1'、-CONHSO₂R⁴⁰¹、-COSR⁴⁰¹、-COCOR⁴⁰²、-COCOOR⁴⁰²、
-CONHCOOR⁴⁰²、-COCONR⁴⁰³R⁴⁰⁴、-CSX₄O₀R⁴⁰¹、-SO₂
WR⁴⁰¹、-SO₂NR⁴⁰¹R⁴⁰¹または-SO₂E⁴⁰⁰ (上記式中、R⁴⁰¹、R⁴⁰¹は
同一または異なっていてもよくそれぞれ独立してアルキル、シクロアルキル、シクロアル
キルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアル
15 キル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、R⁴⁰²、R⁴⁰³、R⁴⁰⁴
は同一または異なっていてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキルまたはアリール
アルキルを示し、また-NR⁴⁰³R⁴⁰⁴は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、
X⁴⁰⁰は単結合、-NH-、-O-または-S-を示し、W⁴⁰⁰は単結合、-NH-、

—NHCO—、—NHCOO—または—NHCONH—を示し、E⁴⁰⁰は水酸基またはアミノを示す)を示し、R⁴⁰⁵、R⁴⁰⁶、R⁴⁰⁷は同一または異なるてもよくそれぞれ独立して水素原子またはアルキルを示すか、またはR⁴⁰⁵、R⁴⁰⁶、R⁴⁰⁷のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素原子を示し、M⁴⁰⁰は炭素原子または窒素原子を示し、但し、M⁴⁰⁰が窒素原子である場合はR⁴⁰⁶は存在せず、Y⁴⁰⁰はシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、Z⁴⁰⁰は式(V-i)、式(IV-i i)、又は式(IV-i i i)



{式中、R⁴⁰⁸、R⁴⁰⁹は同一または異なるてもよくそれぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、—NR⁴¹⁰R⁴¹⁰、—NH₂、—NHSO₂R⁴¹⁰、—OR⁴¹⁰、—COOR⁴¹⁰、—CONHSO₂R⁴¹⁰または—CONR⁴¹⁰R⁴¹⁰ (R⁴¹⁰、R⁴¹⁰は同一または異なるてもよくそれぞれ独立して水素原子、アル

キル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはトリフルオロメチルを示し、また $-NR^4$
 $^{10}R^{410}$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい)を示し、 A^{400} は $-O-$ 、
 $-S-$ または $-NR^{412}-$ (R^{412} は水素原子、アルキル、シクロアルキルまたはシク
5 ロアルキルアルキルを示す)を示し、 a^{400} 、 b^{400} 、 c^{400} 、 d^{400} は全て炭素原子で
あるか、またはいずれかひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示す}で表される基を示
し、 n は0または1を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、
アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、
10 ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置
換基を有してもよい。]

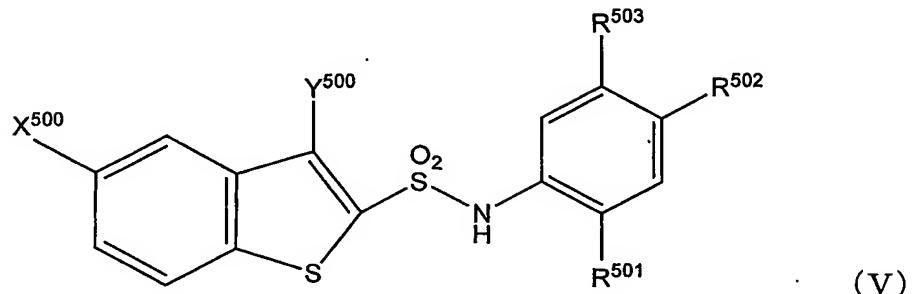
で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容される塩である請求の範囲
第1~7項のいずれか1項に記載の薬剤。

25. 式(I V)において、 Y^{400} が置換基を有してもよいアリール、 Z^{400} が式
15 (I V-i)で表される基、 R^{405} 、 R^{406} 、 R^{407} のうち1つが置換基を有しても
よいアリール、残りが水素原子であり、但しMが窒素原子の場合は R^{406} は存在しな
いものである請求の範囲第24項に記載の薬剤。

26. キマーゼ阻害剤が、2-[2-[2-[5-アミノ-2-(3-メトキシフェニ
ル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]アセタミド]-3-フェ
20 ニルプロピオニル]ベンゾキサゾール-5-カルボキシリックアシッドメチルエステ
ル又は2-[2-[5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]アセタミド]-3-フェニルプロピオニル]ベン

ゾキサゾール-5-カルボキシリックアシッドメチルエステルである請求の範囲第24項に記載の薬剤。

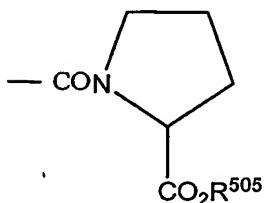
27. キマーゼ阻害剤が、式 (V)



5

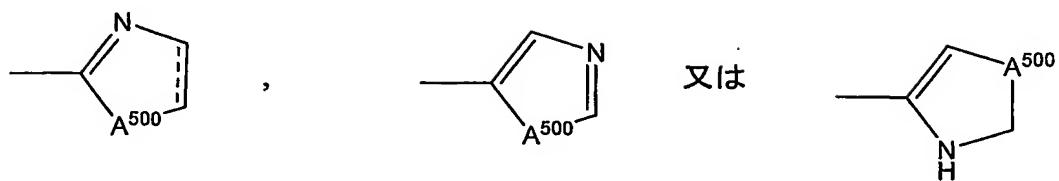
[式中、 X^{500} は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を、 Y^{500} は低級アルキル基を、 R^{501} 及び R^{502} はそれぞれ異なっていてもよく、水素原子、低級アルコキカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、ベンゾイル基、炭素数1～4個のアシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキカルボニルメチルチオアセチル基、ニトロ基、 $-C$

10 $ONHR^{504}$ (式中、 R^{504} は水素原子、低級アルコキカルボニルメチル基、カルボキシメチル基又は $-CH(CH_2OH)COOR^{505}$ (式中、 R^{505} は水素原子又は低級アルキル基を示す。) を示す)、

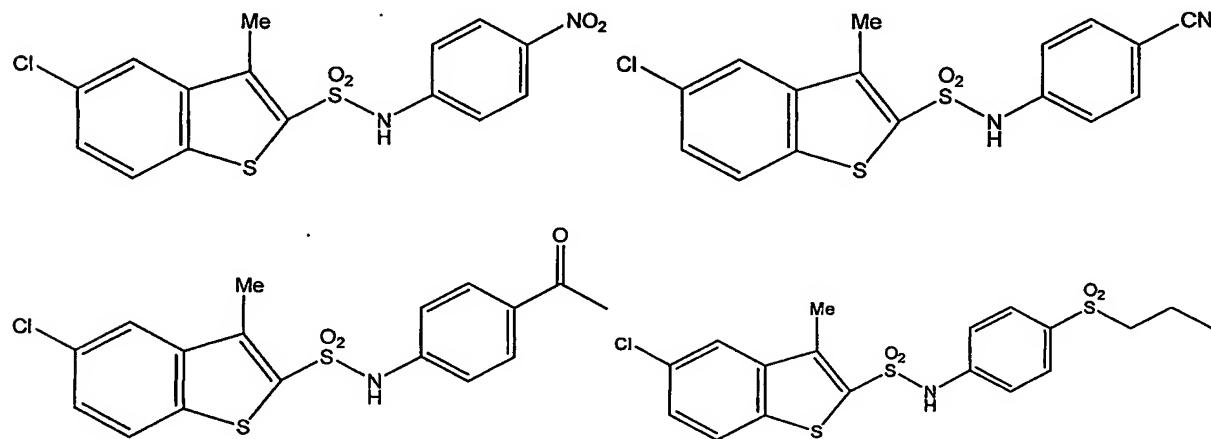


で表される基 (式中、 R^{505} は前記と同義である)、 CO_2R^{505} (式中、 R^{505} は前記

15 と同義である) で置換されていてもよい



(A^{500} は、O、S又はNHを、点線部分は単結合又は二重結合を示す)で表される単環複素環基、ヒドロキシ低級アルキル基又はシアノ基(ただし、 R^{501} と R^{502} は同時に水素原子ではない)、 R^{503} は水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す]により表されるN置換ベンゾチオフェンスルホンアミド誘導体(ただし、式



10 で示される化合物を除く)又はその塩である請求の範囲第1～7項のいずれか1項に記載の薬剤。

28. キマーゼ阻害剤が、2-[4-(5-フルオロー-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スルホンアミド-3-メタンスルホニルフェニル]オキサゾール-4-カルボン酸である請求の範囲第27項に記載の薬剤。

1/2

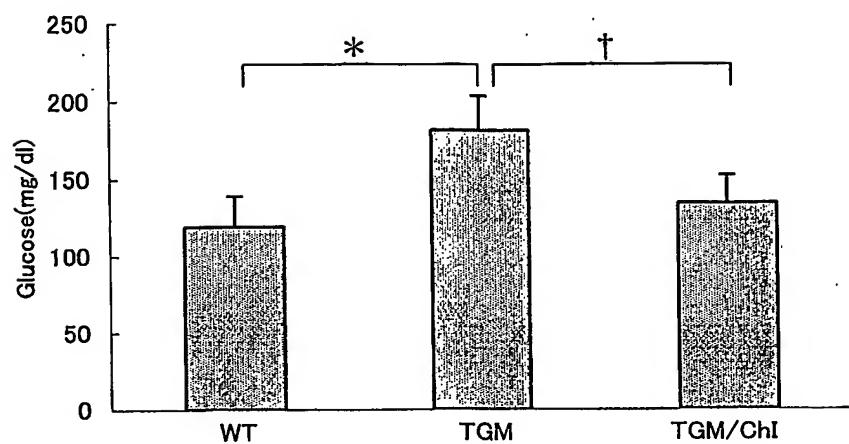


図 1

2/2

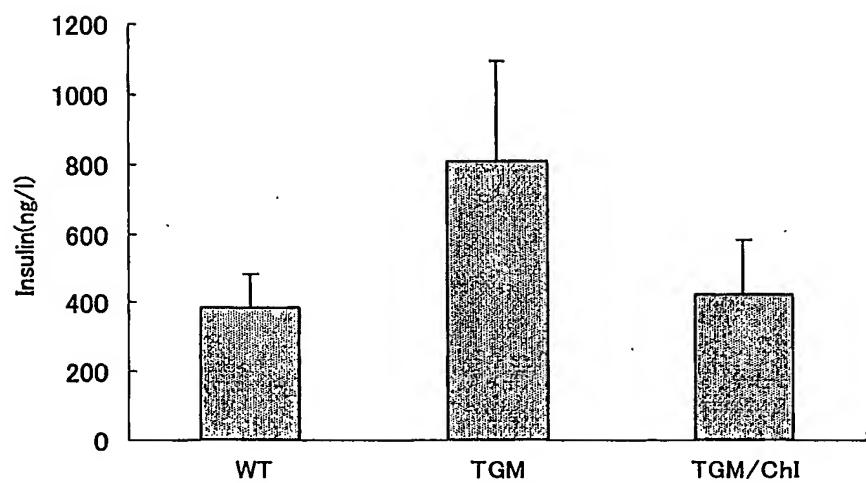


図 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 45/06, 31/4184, A61P3/00, 3/04, 3/10, 9/00, 9/10, 9/12, 13/12, 25/02, 25/28, 27/02//C07D409/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00-45/08, 31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D401/00-421/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-138054 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 14 May, 2002 (14.05.02), Full text & WO 02/15935 A1 & EP 1312379 A1	1-7 8-28
X	WO 00/10605 A2 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 March, 2000 (02.03.00), Claims; examples; page 33, line 24 to page 34, line 3 & EP 1112749 A2 & US 2004/0086537 A1	2-7 1,8-28

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 November, 2004 (01.11.04)

Date of mailing of the international search report
16 November, 2004 (16.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012335

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-114699 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 April, 2001 (24.04.01), Claims; examples & WO 01/12226 A1 & JP 2003-300902 A	2-7 1,8-28
X	WO 01/32621 A1 (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 May, 2001 (10.05.01), Claims; examples & AU 200079622 A	2-7 1,8-28
X	WO 01/62292 A1 (Suntory Ltd.), 30 August, 2001 (30.08.01), Claims; examples & AU 200134134 A & KR 2001108519 A & US 2002/0183338 A1 & HU 200201284. A2	2-7 1,8-28
X	Y	2-7 1,8-28
X	Y	2-7 1,8-28
Y	WO 01/53291 A1 (Teijin Ltd.), 26 July, 2001 (26.07.01), Claims; examples & AU 200127049 A & EP 1249450 A1 & KR 2002065929 A & US 2004/00100047 A1 & US 2004/0162311 A1	1-7
Y	WO 01/53272 A1 (Teijin Ltd.), 26 July, 2001 (26.07.01), Claims; examples & AU 200127050 A & US 2003/0083315 A	1-17
Y	WO 00/03997 A1 (Teijin Ltd.), 27 January, 2000 (27.01.00), Claims; examples & AU 9946519 A & EP 1097926 A1 & BR 9912098 A & CN 1316998 A & HU 200103256 A2 & NZ 509207 A	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012335

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/05204 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 03 February, 2000 (03.02.00), Claims; examples & AU 9946541 A & EP 1099690 A1	1-7,18-20
Y	WO 98/09949 A1 (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 12 March, 1998 (12.03.98), Claims; examples & AU 9741356 A & EP 936216 A1 & BR 9712000 A & HU 9903675 A2 & KR 2000068354 A & US 6271238 B1 & IL 128514 A	1-7,21-23
Y	WO 98/18794 A1 (The Green Cross Corp.), 07 May, 1998 (07.05.98), Claims; examples & EP 940400 A1 & CN 1242014 A & US 6080738 A & KR 2000052775 A	1-7,24-26
Y	WO 00/51640 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 08 September, 2000 (08.09.00), Claims; examples & JP 2000-247908 A & AU 2000026942 A	1-7,24-26
Y	WO 02/22595 A1 (Toa Eiyo Ltd.), 21 March, 2002 (21.03.02), Claims; examples & AU 200188053 A & EP 1325920 A1 & US 2003/0229126 A1 & CN 1458928 A	1-7,27,28
A	Naohisa ODA et al., "Shizen Hassho Tonyobyo Rat (OLETF Rat) no Totaisha Shogai ni Taisuru ACE Sogaizai no Koka", Nichi Naibunpitsu Kaishi, 1997, 73(3), pages 487 to 493	1-17
A	Kazuki IZUMI et al., "ACE Sogaiyaku ni yoru Insulin Teikosei Kaizen no Mechanism", Endocrinology & diabetology 2001, 12(4), pages 391 to 397	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012335

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

According to claims, it is recognized that the common technical matter of the present inventions resides in using a chymase inhibitor as the active ingredient and thus improving, preventing or treating abnormal glucose tolerance or diseases caused by abnormal glucose tolerance. However, it is publicly known to prevent or treat diseases such as diabetes and complications of diabetes by using a chymase inhibitor. Thus, the above technical matter cannot be considered as the same or corresponding special technical feature in the present inventions. Namely, the present inventions cannot be regarded as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

Such being the case, it is recognized that (continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012335

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

the present inventions include the following 5 groups of inventions not complying with the requirement of unity of invention with each other.

- a) Inventions according to claims 1 to 17.
- b) Inventions according to claims 18 to 20.
- c) Inventions according to claims 21 to 23.
- d) Inventions according to claims 24 to 26.
- e) Inventions according to claims 27 and 28.

Claims 1 to 7

The inventions according to claims 1 to 7 relate to a drug containing any compound having an activity as a chymase inhibitor as the active ingredient.

Although there have been known various compounds having the above activity, no chemical structure common to the compounds corresponding to the ingredient is known. Therefore, specific chemical structures of the compounds still remain unknown. In the description, the function of only one of such compounds was confirmed. Thus, it cannot be considered that compounds having the above activity generally have the same function as the one confirmed in practice.

Thus, the inventions according to claims 1 to 7 are neither sufficiently supported by the description nor disclosed in a manner sufficiently clear and complete for the inventions to be carried out by a person skilled in the art (PCT Articles 5 and 6).

In making the present international search report, therefore, prior art was searched within a reasonable scope by taking the matters disclosed in the description into consideration.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K45/00, 45/06, 31/4184, A61P3/00, 3/04, 3/10, 9/00, 9/10, 9/12, 13/12, 25/02, 25/28, 27/02 // C07D409/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K45/00-45/08, 31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D401/00-421/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), BIOTECHABS(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN),
WPI(DIALOG), JSTPLUS(JOIS), JMEDPLUS(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2002-138054 A(武田薬品工業株式会社) 2002.05.14, 全文参照, & WO 02/15935 A1 & AU 200180135 A	1-7
Y	& EP 1312379 A1 & US 2003/0187038 A1	8-28
X	WO 00/10605 A2(千寿製薬株式会社) 2000.03.02, 請求の範囲, 実施例, 第33頁24行-第34頁3行,	2-7
Y	& EP 1112749 A2 & KR 2001074838 A & US 2004/0086537 A1	1, 8-28

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.11.2004

国際調査報告の発送日

16.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

荒木 英則

4C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-114699 A(参天製薬株式会社) 2001.04.24, 請求の範囲, 実施例, & WO 01/12226 A1 & AU 200064746 A & JP 2003-300902 A	2-7
Y	WO 01/32621 A1(湧永製薬株式会社) 2001.05.10, 請求の範囲, 実施例, & AU 200079622 A	1, 8-28
X	WO 01/62292 A1(サントリー株式会社) 2001.08.30, 請求の範囲, 実施例, & AU 200134134 A & EP 1192949 A1	2-7
Y	& KR 2001108519 A & CN 1366461 A & US 2002/0183338 A1 & US 6500835 B2 & HU 200201284 A2	1, 8-28
X	浦田 秀則, A II 產生系とその抑制法, 血圧, 2002, 9(8), pp. 763-768, 全文参照	2-7
Y	1, 8-28	
Y	WO 01/53291 A1(帝人株式会社) 2001.07.26, 請求の範囲, 実施例, & AU 200127049 A & NO 200203415 A & EP 1249450 A1 & CZ 200202442 A3 & KR 2002065929 A & CN 1418211 A & US 2004/00100047 A1 & NZ 520028 A & US 2004/0162311 A1	1-17
Y	WO 01/53272 A1(帝人株式会社) 2001.07.26, 請求の範囲, 実施例, & AU 200127050 A & EP 1167360 A1 & US 2003/0083315 A1	1-17
Y	WO 00/03997 A1(帝人株式会社) 2000.01.27, 請求の範囲, 実施例, & AU 9946519 A & NO 200100193 A & EP 1097926 A1 & CZ 200100153 A3 & BR 9912098 A & SK 200100021 A3 & CN 1316998 A & KR 2001079527 A & HU 200103256 A2 & MX 2001000011 A1 & NZ 509207 A	1-17
Y	WO 00/05204 A1(塩野義製薬株式会社) 2000.02.03, 請求の範囲, 実施例, & AU 9946541 A & EP 1099690 A1	1-7, 18-20
Y	WO 98/09949 A1(日本化薬株式会社) 1998.03.12, 請求の範囲, 実施例, & AU 9741356 A & EP 936216 A1 & BR 9712000 A & HU 9903675 A2 & KR 2000068354 A & US 6271238 B1 & IL 128514 A	1-7, 21-23
Y	WO 98/18794 A1(株式会社ミドリ十字) 1998.05.07, 請求の範囲, 実施例, & EP 940400 A1 & CN 1242014 A & US 6080738 A & KR 2000052775 A	1-7, 24-26

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	WO 00/51640 A1(吉富製薬株式会社) 2000.09.08, 請求の範囲, 実施例, & JP 2000-247908 A & AU 200026942 A	1-7, 24-26
Y	WO 02/22595 A1(トーアエイヨー株式会社) 2002.03.21, 請求の範囲, 実施例, & AU 200188053 A & EP 1325920 A1 & US 2003/0229126 A1 & CN 1458928 A	1-7, 27, 28
A	織田 直久ら, 自然発症糖尿病ラット(OLETFラット)の糖代謝障害に対するACE阻害剤の効果, 日内分泌会誌, 1997, 73(3), pp. 487-493	1-17
A	泉 和生ら, ACE阻害薬によるインスリン抵抗性改善のメカニズム, 内分泌・糖尿病科, 2001, 12(4), pp. 391-397	1-17

第二欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第三欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲の記載によれば、本願発明に共通する技術的事項は、キマーゼ阻害剤を有効成分として、耐糖能異常や耐糖能異常に起因する疾患を改善、予防又は治療することにあるものと認められる。しかしながら、キマーゼ阻害剤を用いて糖尿病や糖尿病合併症等の疾患を予防又は治療することは公知であるから、上記技術的事項が本願発明の間に同一又は対応する特別の技術的特徴であるとはいえず、一群の発明が单一の一般的発明概念を形成するよう連関したものということができない。

してみれば、本願発明は相互に発明の単一性を満たさない以下の5発明が記載されたものと認められる。

- a) 請求の範囲1から17に係る発明
- b) 請求の範囲18から20に係る発明
- c) 請求の範囲21から23に係る発明
- d) 請求の範囲24から26に係る発明
- e) 請求の範囲27及び28に係る発明

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

請求の範囲1-7について

請求の範囲1-7に係る発明は、キマーゼ阻害活性を有する化合物の全般を有効成分とする薬剤に関するものである。

ここで、当該活性を有する化合物としては種々のものが知られているものの、かかる成分に該当する化合物が有する共通の化学構造が知られているわけではないため、具体的にいかなる化学構造を有するものであるのかが明らかではなく、かつ、明細書で具体的にその作用を確認しているのはわずかに一の化合物のみであって、当該活性を有する化合物が全般に具体的に確認されたものと同様の作用を示すものとも認められない。

してみれば、請求の範囲請求の範囲1-7に係る発明は明細書により十分な裏付けがなされているものではなく、また、明細書の記載は当業者がかかる発明を実施することができる程度に明確かつ十分に記載されたものであるともいえない（PCT5条及び6条）。

したがって、本国際調査報告の作成に際しては、明細書に開示された事項からみて合理的な範囲のみを先行技術調査の対象とした。